

Masculino de 47 años con hepatitis fulminante

Cor. M.C. Jorge A. Pacheco-Sánchez,*

Mayor. M.C. Helena Martínez-López,** Mayor. M.C. Gustavo Sánchez-Villanueva,***

Mayor. M.C. Jorge Dante Medina-Vázquez,**** Tte. Aux. M.C. Miguel Ángel Chávez-Martínez*****

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Un paciente masculino de 47 años que ingresó a este nosocomio sin un diagnóstico establecido presentando una evolución rápida de deterioro con estado de choque y datos clínicos de falla hepática que finalmente lo condujeron a su deceso a los tres días de ingreso a este nosocomio. En esta revisión se plantea la evolución tan súbita que presentó el paciente y los resultados de la autopsia que nos permitieron obtener el diagnóstico final del paciente.

Palabras clave: hígado, falla hepática, hepatitis fulminante, hepatotoxicidad.

Introducción

El hígado es el órgano que se encarga del metabolismo y la biotransformación de medicamentos, fármacos, drogas o sustancias químicas que se administran por vía oral y parenteral, se inhalan o se aplican en la piel. En ello participan factores como la genética, el medio ambiente, la vía de administración y la farmacocinética del agente. Cuando un medicamento produce daño hepático se denomina hepatotóxico. La hepatotoxicidad se define como la propiedad o carácter de una sustancia química de producir efectos destructivos o venenosos sobre las células hepáticas y clínicamente es el desarrollo de una alteración de la función, la estructura o ambas de cualquier componente de la estructura anatómica del hígado producido por un compuesto químico u orgánico sin considerar el tiempo de exposición.

Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 47 años de edad con los siguientes antecedentes heredofamiliares: padre finado por

A 47 years-old male with fulminant hepatitis

SUMMARY

A 47 year old male patient was admitted to the Military Central Hospital without a stablished diagnosis showing a quick deterioration evolution with shock status as well as clinical features of hepatic failure which finally provoked his death three days after his admission. This review analyze the sudden evolution showed by the patient and autopsy outcome which allowed to obtain the final diagnosis.

Key words: Liver, hepatic failure, fulminant hepatitis, hepatotoxicity.

evento vascular cerebral, madre finada por síndrome coronario agudo; personales no patológicos: originario de Culiacán, Sinaloa, radicando actualmente en la ciudad de México, soltero, de regulares hábitos higiénicos y alimenticios, niega alergias y hemotransfusiones, tabaquismo negado, etilismo y otras toxicomanías negadas, de ocupación actor; personales patológicos: rinoseptoplastia hace 25 años, estreñimiento crónico con rectorragia ocasional.

Problema: distensión abdominal, meteorismo, hiporexia, edema de miembros inferiores.

La evolución del padecimiento inicia en el mes de octubre de 2003, con sintomatología digestiva caracterizada por distensión abdominal, meteorismo, eructos, constipación, hiporexia y pérdida de peso de aproximadamente 10 kilos en dos meses, recibiendo tratamiento por facultativo con base en impresión diagnóstica de colitis nerviosa. La sintomatología del paciente se exacerba, presentando tres semanas antes de su ingreso a este hospital edema de miembros inferiores y aumento de volumen abdominal por lo que recibe como tratamiento diurético sin presentar mejoría. El paciente presenta dificultad respiratoria en aumento, por

* Jefe del Servicio de Gastroenterología. ** Adscrito al Servicio de Gastroenterología. *** Adscrito al Servicio de Radiodiagnóstico. **** Residente de Gastroenterología. ***** Adscrito al Servicio de Patología.

Correspondencia:

Dr. Jorge A. Pacheco-Sánchez

Blvd. Manuel Ávila Camacho esq. Av. Ejército Nacional S/N. Col. Lomas de Sotelo. C.P. 11200. México, D.F.

Recibido: Abril 29, 2004.

Aceptado: Mayo 18, 2004.

lo que se ingresa en una unidad de cuidados intensivos, en hospital privado, donde se determina la presencia de ascitis, derrame pleural izquierdo, además de inestabilidad hemodinámica grave, por lo que los familiares deciden su egreso voluntario para ser trasladado a este nosocomio. El paciente ingresa al Servicio de Urgencias de este hospital el día 10 de enero en malas condiciones generales, taquipneico con frecuencia respiratoria de 26 por minuto, saturación de 86% por oximetría de pulso, presión arterial de 87/46 mm Hg, frecuencia cardíaca de 112 por minuto, con palidez generalizada, mucosas deshidratadas, plétora yugular, campos pulmonares hipoventilados en sus bases, con distensión abdominal por líquido de ascitis, edema severo de miembros inferiores bilateral y presencia de petequias en pierna derecha. En los estudios de laboratorio obtenidos en Urgencias se destaca la presencia de hemoglobina de 9.39 g/dL; Hcto 31%; plaq. 53,000; BT 5.57; BD 4.26; FA 262; TP 23.9%; TTP 59.4"; INR 4.22; Gluc. 79 mg/dL; Creat. 2.4 y BUN 30.2. Se presenta reporte obtenido en laboratorio extrahospitalario de anticuerpos para hepatitis B y C, los cuales están negativos. Con base en la inestabilidad hemodinámica se decide su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva con los diagnósticos sindromáticos de: síndrome hepatorenal y falla orgánica múltiple.

El paciente cursa en la Unidad de Terapia Intensiva en muy malas condiciones generales, con inestabilidad hemodinámica, por lo que se inicia el manejo con inotrópicos, se decide la orointubación para asegurar la vía aérea y mejorar la oxemia. Se realiza toracocentesis obteniendo un total de 1,300 cc de líquido citrino, con proteínas de 2,600 mg, eritrocitos 2,500 por mililitro, leucocitos de 7,450 por mililitro, con 98% de polimorfonucleares. Se decide colocar sonda pleural. Las cifras de bilirrubinas se presentan en aumento en relación con las de su ingreso, con reporte del día 13 de enero de BT 11.9 mg/dL y BD 8.41 mg/dL. DHL 266, CPK 288. El paciente presenta también deterioro en la cifra de plaquetas con niveles de 29,000 del día 13 de enero, siendo manejado con concentrado plaquetario y plasma fresco por la prolongación de los tiempos de sangrado con TP de 10.6% y TTP de 50.7". Se realiza USG hepático y renal donde se reporta: hígado con bordes finamente irregulares, sin dilatación de vía biliar intrahepática, vesícula biliar sobredistendida, con engrosamiento de paredes (95 mm x 55 mm x 45 mm), no se aprecia adecuada diferenciación corticomedular en ambos riñones, sin evidencia de dilatación de sistema colector, abundante líquido de ascitis.

Comentarista radiólogo

Los hallazgos por imagen muestran derrame pleural bilateral, datos de hepatopatía de tipo subagudo caracterizados por cambios en el parénquima hepático, líquido de ascitis, dilatación del sistema portal, engrosamiento de la pared vesicular, así como cambios inflamatorios de tipo crónico en ambos riñones (*Figuras 1 a 4*).

Análisis del caso

Punto pivote

Hiperbilirrubinemia.

Lista de causas:

- Hepatitis.
- Cirrosis.

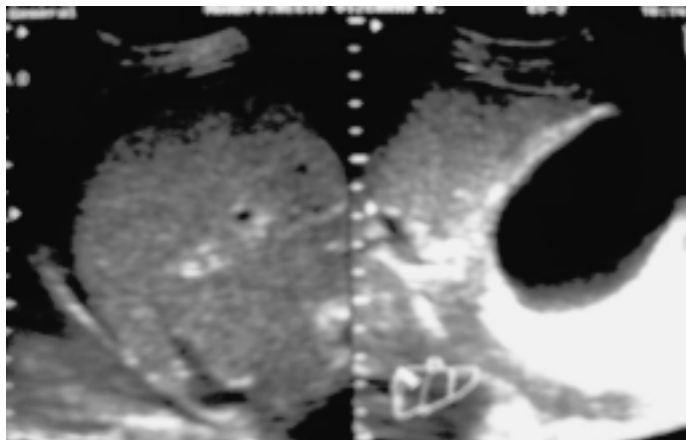


Figura 1. Estudio ultrasonográfico que muestra hígado de ecogenicidad heterogénea, con bordes discretamente irregulares, sin dilatación de la vía biliar intrahepática, la vesícula biliar se encuentra muy distendida, con paredes engrosadas, existe líquido perihepático.

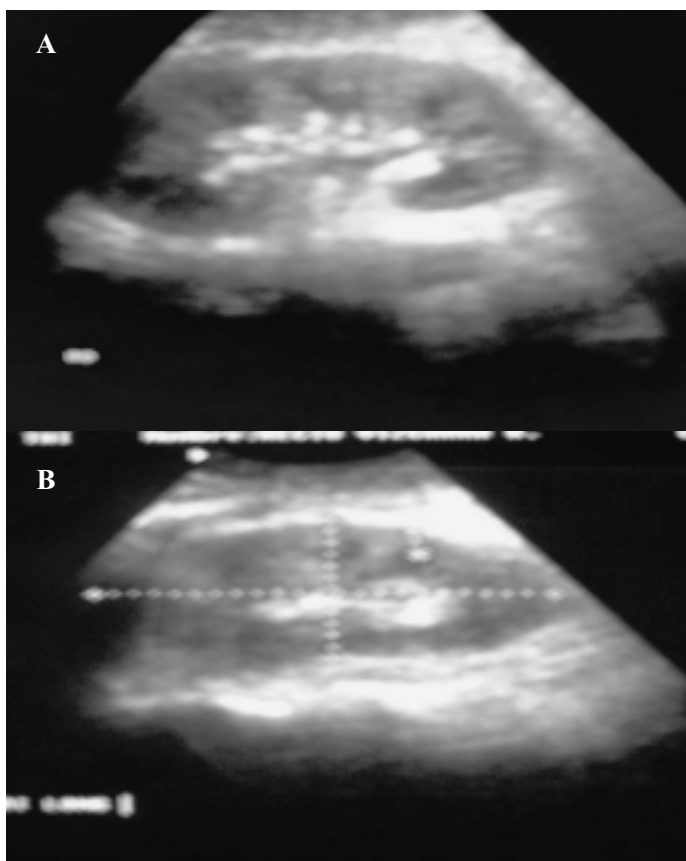


Figura 2. Se observan ambos riñones aumentados en su ecogenicidad, con pérdida de la diferenciación a nivel corticomedular, no existe ectasia de los senos renales.

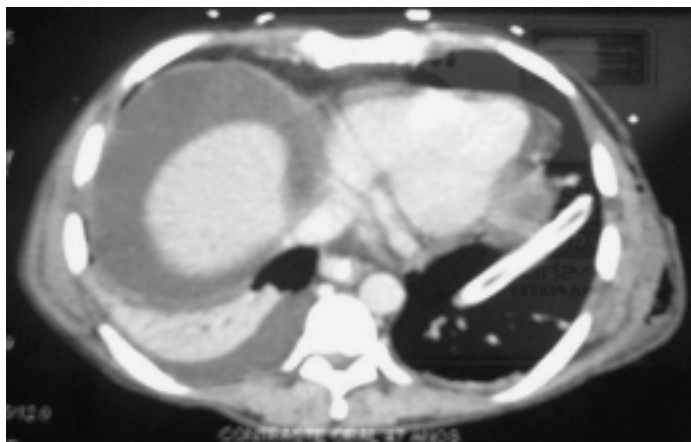


Figura 3. Estudio tomográfico que muestra sonda pleural izquierda, además de atelectasia basal y derrame pleural derechos. Se aprecia el líquido perihepático.

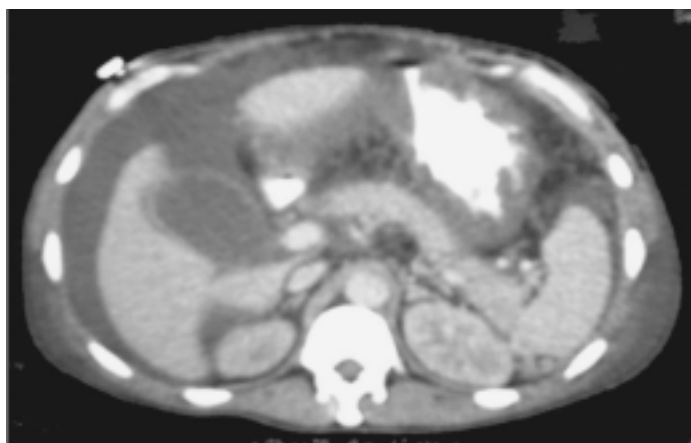


Figura 4. En el corte tomográfico se aprecia engrosamiento de la mucosa gástrica, el hígado hipodenso, homogéneo, sin dilatación de las vías biliares intrahepáticas. Se observa discreta dilatación del sistema portal, vesícula biliar distendida, de paredes engrosadas, existe líquido de ascitis.

- Procesos infiltrantes.
- Lesiones ocupativas.
- Alteraciones funcionales.

Depuración de la lista:

- Cirrosis:
 - Alcohólica (portal, nutricional, cirrosis de Laennec).
 - Posnecrótica.
 - Biliar.
 - Hemocromatosis.
 - Infrecuentes (Enf. Wilson).
- Procesos infiltrantes:
 - Glucogenosis.
 - Grasa (grasa neutra, colesterol, gangliósidos, cerebrósidos).
 - Amiloide.
 - Linfomas, leucemias.
 - Granulomas (sarcoidosis, Tb, idiopáticos).

- Hepatitis (aguda-crónica):
 - Viral.
 - Inducida por medicamentos.
 - Tóxica.
 - Isquémica.
- Lesiones ocupativas:
 - Carcinoma hepatocelular, tumores metastásicos.
 - Abscesos (piógenos o amebianos).
 - Quistes (Enf. poliquística, echinococos).
 - Gomas.
- Alteraciones funcionales (hereditarias o adquiridas):
 - Síndrome de Gilbert.
 - Síndrome de Crigler-Najjar.
 - Síndrome de Dubin-Johnson y de Rotor.
- Alteraciones vasculares:
 - Congestión pasiva crónica y cirrosis cardíaca.
 - Trombosis de venas hepáticas (Sx. Budd-Chiari).
 - Trombosis de la vena porta.
 - Pileflebitis.
 - Malformaciones arteriovenosas.
 - Enfermedad venooclusiva.

El paciente, con base en la lista de posibles causas de hiperbilirrubinemia, tomando en cuenta los antecedentes referidos donde se negaban toxicomanías, las patologías secundarias a estas etiologías deberían ser descartadas quedándonos únicamente con las de posible origen tóxico viral. Los procesos infiltrantes fueron descartados con base en el reporte de apoyo diagnóstico por parte del Departamento de Radiodiagnóstico, el cual describe solamente datos que apuntan hacia una hepatopatía crónica. El síndrome hepatorenal es un síndrome que la principal característica es la de tener previo al evento desencadenante riñones sanos, los cuales como pudimos observar en el ultrasonido existen características de imagen que sugieren también proceso crónico. En cuanto a las patologías adquiridas o ligadas a la herencia consideramos descartadas por el patrón enzimático que presentaba el paciente, el cual siempre fue con bilirrubina directa únicamente.

Con los datos obtenidos hasta el momento consideramos los siguientes diagnósticos clínicos:

- Diagnóstico sindromático.
 - Síndrome anémico.
 - Síndrome de desgaste.
 - Síndrome hepatorenal.
 - Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
 - Síndrome neoplásico.
- Diagnóstico etiológico.
 - Infección viral.

- Toxicidad por medicamentos.
- Obstrucción extrahepática:
 - Evidenciado por la dilatación de la vena porta.
- Diagnóstico fisiopatológico:

El origen de esta patología pudo ser infeccioso como en el caso de virus hepatotróficos o tóxico secundario a uso de fármacos o drogas. Este agente lesionó el hígado llevándolo a presentar evento necrótico manifestado químicamente con aumento de la bilirrubina y las transaminasas, ocasionando una falla orgánica múltiple y por lo tanto renal con insuficiencia renal aguda, la cual pudo también ser secundaria a necrosis tubular aguda, falla pulmonar secundaria a procesos de cortocircuitos intravasculares, condicionando finalmente la muerte del paciente.

Diagnóstico nosológico

Hepatitis fulminante o falla hepática fulminante. El diagnóstico integral quedaría de la siguiente manera: paciente masculino de 47 años, sin antecedentes, quien presentó insuficiencia hepática probablemente secundaria a hepatitis fulminante del tipo subaguda de etiología a determinar evolucionando con falla orgánica múltiple y muerte.

Comentarista patólogo

Hepatitis inducida por medicamentos. Es la inflamación del hígado inducida por medicamentos. El hígado es un órgano complejo y el mecanismo como metaboliza los medicamentos difiere de persona a persona, por lo tanto muchos medicamentos diferentes pueden producir problemas importantes.

Los síntomas son similares a los que se observan en la hepatitis viral, pero algunos pacientes pueden ser asintomáticos.

En el Departamento de Patología se realizó el estudio posmortem en el cuerpo de un hombre de edad aparente igual a la cronológica, el cual en su aspecto externo presenta ictericia generalizada ++, edema de miembros inferiores y huellas de venopunción en sitios habituales. A la apertura de cavidades craneal, pleural y pericárdica sin alteraciones, peritoneal con salida de 400 mL de líquido citrino.

Los hallazgos del estudio de autopsia se centraron en la falla hepática secundaria a hepatitis subaguda severa compatible con ingesta de tóxicos (Figuras 5 a 8) que adoptó el curso de una falla multiorgánica, con una respuesta sistémica expresada en una variedad de sistemas, con signos anatómicos de insuficiencia hepática caracterizados por ictericia generalizada, signos anatómicos de hipertensión portal, datos anatómicos de hipoxia y edema cerebral, miocitolisis hipóxica y congestión visceral generalizada, así como necrosis tubular aguda.

En contraste con la encefalopatía hepática, observada en la cirrosis hepática, la encefalopatía de la falla hepática



Figura 5. Fotografía de hígado, peso mayor al esperado, 2,000 g, superficie de corte lisa brillante, amarillo verdosa.

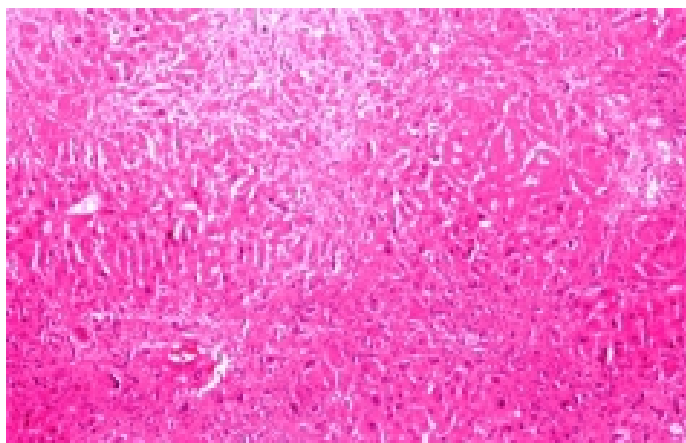


Figura 6. Fotomicrografía (100x). Hepatitis subaguda severa compatible con ingesta de tóxicos con extensa necrosis y fibrosis en puentes.

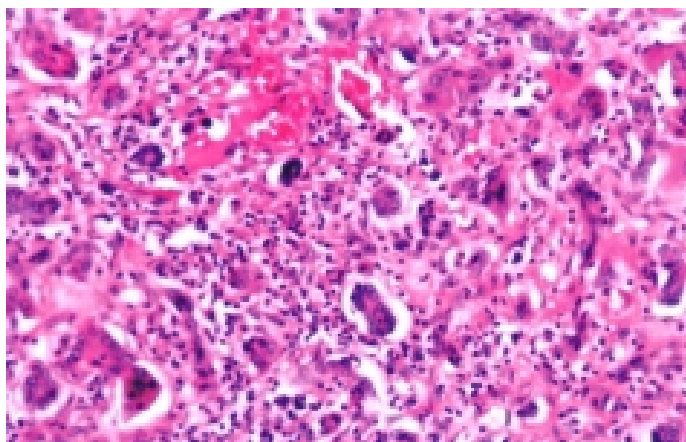


Figura 7. Fotomicrografía (400x). Necrosis de los hepatocitos, con prominente infiltrado inflamatorio linfocítico e hiperplasia de células de Kupffer.

aguda posee la particularidad de desarrollar edema cerebral como en este caso. La identificación de la etiología es importante para guiar el tratamiento y para definir el pronóstico. La frecuencia se presenta dependiendo del contexto epidemiológico, las hepatitis virales, la intoxicación

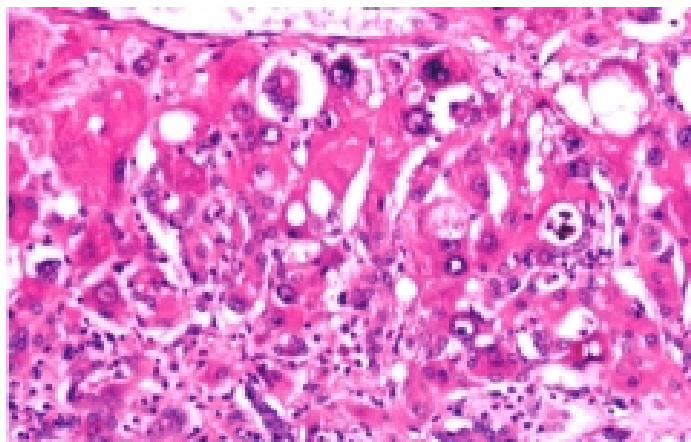


Figura 8. Fotomicrografía (400x). Hepatocitos con vacuolas intracitoplásmico de lípidos (esteatosis), pigmento biliar intracitoplásmico (colestasis), degeneración vacuolar de los hepatocitos.

por acetaminofén y las reacciones idiosincrásicas a fármacos, constituyen las causas más frecuentes. En nuestro caso los hallazgos morfológicos e histológicos apoyan la intoxicación por tóxicos, sin poder precisar con certeza el tipo, sabemos que los analgésicos y antipiréticos que contienen acetaminofén son una causa común, ya que son de venta libre y se llegan a consumir en dosis mucho mayores a las terapéuticas en ocasiones acompañadas de bebidas alcohólicas, otros medicamentos son los usados para el tratamiento de la tuberculosis, y aquellos que interfieren con el flujo biliar tales como eritromicina, clorpromacina y esteroides anabólicos.

Revisión

Hepatitis fulminante

Definición. Necrosis hepática masiva que coexiste con un rápido deterioro de las funciones neurológicas. Subclasifica en hiperaguda, aguda y subaguda con base en el tiempo que transcurre entre la aparición de la ictericia y el desarrollo de la encefalopatía (*Cuadro 1*).

Etiología

- Hepatitis viral (50-70% de los casos) HAV, HBV, HCV, HDV y HEV, Epstein-Barr Virus y citomegalovirus.
- Fármacos. Paracetamol 75% de los casos.
- Intoxicación con *Amanita phalloides*, reacción idiosincrásica a medicamentos y enfermedad de Wilson (10-15% de los casos por intoxicación).

Fisiología

- Daño hepático por múltiples mecanismos.
- Daño citopático del virus.
- Agresión primaria por linfocitos citotóxicos del huésped.
- Respuesta inmunológica por citocinas TNF, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno.

- Toxicidad directa por fármacos.
- Complicaciones**
- Encefalopatía. La más frecuente (80%), condición *sine qua non*, producida por inhibición posináptica amoniacal.
 - Coagulopatía. Deficiencia de síntesis de factores I, II, V, VII, IX y X.
 - Hipoglicemia. Estado hipercatabólico.
 - Insuficiencia renal (50%), debiendo diferenciar entre un síndrome hepatorenal y necrosis tubular aguda.
 - Disfunción pulmonar (35-37%). Por vasodilatación y cortocircuitos intrapulmonares.

Comentario final

Enfermedad hepática inducida por fármacos

El hígado se encuentra entre la lista de órganos blanco afectados por reacciones adversas de fármacos y toxinas. Los tipos y severidad de las reacciones cubren una gama notablemente amplia. La hepatotoxicidad ha sido una de las principales razones por las que fármacos por otro lado excelentes, han fracasado en estudios preclínicos o retirados después de su introducción. La amplia gama de daño inducido por fármacos varía desde alteraciones mínimas e inespecíficas en resultados de pruebas de laboratorio, hasta hepatitis aguda, hepatitis crónica, insuficiencia hepática, enfermedad colestásica, hígado graso y granulomas, fosfolipidosis, síndrome de Budd-Chiari e inclusive una variedad de tumores benignos y malignos.

Con algunos fármacos se toma la decisión de aceptar algún riesgo para tratar un problema severo especialmente si hay pocas alternativas eficaces. El clínico debe determinar si las anomalías de las pruebas de laboratorio o el daño hepático clínicamente aparente han sido resultado de una reacción adversa a un fármaco o causada por un problema médico de fondo. Por esto, el clínico astuto necesita conocer los riesgos de hepatotoxicidad de fármacos específicos o combinaciones de fármacos utilizados en la práctica clínica.

Las decisiones respecto a atribuir el daño a un fármaco son especialmente difíciles en paciente a menudo ancianos que reciben múltiples fármacos.

Cuadro 1. Cuadro subclasificación de la hepatitis fulminante.

	Subaguda	Aguda	Hiperaguda
Evolución	8-28 días	29-60 días	1-7 días
Ictericia-encefalopatía			
Bilirrubinas	++++	++++	++
Edema cerebral	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
TP	Prolongado ++	Prolongado +++++	Prolongado +++++

El diagnóstico de daño hepático causado por un fármaco se basa generalmente en evidencias circunstanciales. Depende de la sospecha del clínico que reconoce que el tiempo de inicio del daño hepático se relaciona aparentemente con la introducción de un agente terapéutico.

El desarrollo de pruebas confiables para descartar hepatitis viral ha hecho la tarea diagnóstica más fácil en el daño hepático agudo aunque el periodo de ventana es una limitación.

Puede haber sólo unos cuantos signos clínicos que sugieran daño hepático inclusive en un paciente con evidencia por laboratorio e histológica de daño considerable. Los síntomas son generalmente inespecíficos e incluyen anorexia, astenia, dolor del cuadrante superior derecho del abdomen ocasionalmente fiebre y exantema. El inicio de la ictericia clínica indica generalmente un pronóstico mucho más malo, ocurre aproximadamente en 10% de los pacientes y puede progresar a insuficiencia hepática.

Existe un aumento del riesgo de reacciones adversas con la edad, especialmente en individuos mayores de 50 años.

El papel crucial del hígado en el metabolismo de los fármacos frecuentemente lleva a la aparición de productos metabólicos intermediarios que algunos de los cuales pueden ser tóxicos. Existe un papel importante del citocromo P 450, una familia de enzimas a menudo involucradas en reacciones oxidativas iniciales del metabolismo de los fármacos. El reconocimiento y caracterización de varias subespecies del citocromo P 450 permite predicciones respecto a interacciones medicamentosas potenciales si dos agentes compiten por sitios de unión.

Las reacciones inmunológicas de tipo de hipersensibilidad parecen desempeñar un papel menos importante en el inicio del daño inducido por fármacos, sin embargo, ocu-

rrren en varios de ellos, como halotano, difenilhidantoína y sulindaco.

Una historia adicional interesante con implicaciones genéticas es la de reacciones hepáticas adversas que ocurren en pacientes que reciben difenilhidantoína. Se ha establecido que muchos de los pacientes afectados tienen ausencia o disminución genéticamente determinada de la actividad de la enzima del citosol epoxidohidrolasa.

Por todo lo anterior son importantes las medidas de prevención para disminuir al mínimo las probabilidades de reacciones adversas por fármacos en nuestra práctica clínica, lo cual exige un apego estricto a las dosis terapéuticas, evitar la combinación de diversos fármacos en especial los de mayor potencialidad de hepatotoxicidad y seguimiento con estudios de laboratorio de aquellos pacientes en tratamiento médico con hepatotóxicos especialmente en ancianos y en población pediátrica.

Referencias

1. Venkataramani A, Sorrel MF. Fulminant hepatic failure. *Curr Treat Op Gastroenterol* 1999; 2: 91-6.
2. Aguilar Ramírez JR. Conceptos actuales en hepatología. Méndez-Sánchez N. Uribe M. Masson Doyma Mex. 2003: 251-7.
3. Black M. Drug induced liver Disease. *Clin Liv Dis* 1998; 2: 257-647.
4. O'Grady JG, Schlam SW, Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
5. Olivera Martínez MA. Conceptos actuales en hepatología. Méndez-Sánchez N. Uribe M. Masson Doyma Mex 2003; 155-9.
6. Watkins PB, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 1994; 271: 13.
7. Maddrey WC. Enfermedad hepática inducida por fármacos. G.C. Farrel Churchill Livingstone Edinburgh. p. 1A-25 1A34: 2000.