

Hepatitis fulminante. Evolución, tratamiento, pronóstico y mortalidad.

Análisis de 11 casos en el Hospital Central Militar (1986-1995)

Capitán 1o. Isaac Enrique Hernández Téllez*, Capitán 1o. Efrén Ibarra Hiraes*, Capitán 1o. Alejandrina Villatoro Cruz*,
Capitán 1o. Omar O. López Morales*, Tte. Cor. M. C. José Antonio Frías Salcedo**

Escuela Médico Militar. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN. La hepatitis fulminante es la necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático, acompañada de encefalopatía. La etiología del 50 al 65% corresponde al virus de la hepatitis B y 30% está relacionada con fármacos. En la mayoría de los casos existen factores predisponentes de daño hepático. La hepatitis fulminante, representa el 0.5% de los casos de las hepatitis ictericas, los síntomas están relacionados con insuficiencia hepatocelular y encefalopatía. Se revisa la evolución, tratamiento, pronóstico y mortalidad de 11 pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante, que ingresaron al Hospital Central Militar, del 1o. de enero de 1986 al 1o. de junio de 1995. Los pacientes cursaron con sintomatología de insuficiencia hepática; el tratamiento instituido fue paliativo, el pronóstico fue malo y la mortalidad alcanzó el 90.9%.

Palabras clave: hepatitis fulminante, historia natural, mortalidad.

La falla hepática fulminante según They es definida como el síndrome clínico secundario a la disfunción hepática aguda acompañada de encefalopatía y coagulopatía severas, que ocurre en el transcurso de 8 semanas con ataque sintomático, en personas previamente sanas.¹

Se considera subfulminante si el establecimiento de la encefalopatía ocurre después de 8 semanas de la aparición de la ictericia.¹

La hepatitis fulminante o falla hepática fulminante, es producto de una gran variedad de virus, toxinas, alteraciones metabólicas y falla cardiocirculatoria, con un alto grado de morbilidad y mortalidad. De las múltiples etiologías an-

SUMMARY. Fulminant hepatic failure is defined as a massive or submassive necrosis of hepatic parenchima and encephalopathy. Hepatitis B is the cause in 50-65% of the cases and the remaining 30% is related to drugs. There exists predisposing factors for hepatic damage in the majority of the cases. Fulminant hepatic failure addresses the 0.5% of icteric hepatitis cases. The symptoms are related to hepatocelular insufficiency and encephalopathy. We have reviewed evolution, treatment, prognosis and mortality of 11 patients with fulminant hepatic failure who were admitted to the Military Central Hospital of Mexico City from January 1986 through June 1995. Patients coursed with hepatic insufficiency acute symptoms; treatment was paliative, prognosis was poor and mortality reached 90.9%.

Key words: mortality, liver failure, pathology.

tes descritas, es común que se confunda y no dé tiempo a establecer un diagnóstico adecuado.^{1,2}

Material y método

En este estudio retrospectivo, se analizaron 368 expedientes del archivo clínico del Hospital Central Militar, con el diagnóstico de hepatitis viral y tóxica, registrados del 1o. de enero de 1986 al 1o. de junio de 1995, de los cuales 11 correspondieron a hepatitis fulminante (2.9%).

Cuadro 1. Días previos de evolución antes de la hospitalización

No. de paciente	Días previos a la hospitalización
01	32
02	6
03	2
04	6
05	10
06	13
07	6
08	9
09	15
10	14
11	10

* Pasantes de Medicina de la Escuela Médico Militar. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

** Jefe de Infectología y del Comité de Infecciones, Miembro de los Comités de Bioseguridad, Investigación, SIDA y Medicamentos. Hospital Central Militar. Profesor de las Escuelas Médico Militar y Graduados de Sanidad de la Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

Correspondencia:

Tte. Cor. M. C. José Antonio Frías Salcedo

Hospital Central Militar. Depto. de Infectología.

Lomas de Sotelo. México DF. Tel. 557-3100 Ext. 1492

Cuadro 2. Frecuencia de la sintomatología

Síntoma	Porcentaje (%)
Ictericia	54.5
Cefalea	45.4
Alteraciones de la conciencia	45.4
Coma	60
Desorientación	40
Malestar general	36.3
Hemorragia	36.3
Fiebre	18.1

Se analizó de cada expediente: la evolución, el tratamiento, la mortalidad y el pronóstico de la enfermedad.

Resultados

La evolución de la enfermedad previa a la hospitalización tuvo como promedio 10.3 días (de 2 a 32 días) (*Cuadro 1*).

Los síntomas y signos que presentaron los enfermos desde el inicio de su padecimiento hasta su alta (defunción o mejoría) fueron en orden de frecuencia: ictericia en 6 casos (54.5%); cefalea en 5 (45.4%); alteraciones del estado de conciencia en 5 (45.4%) y de ellos, 3 (60%) ingresaron en estado de coma y 2 (40%) sólo con desorientación; malestar general en 4 (36.3%) y hemorragias y alteraciones de la coagulación en 4 (36.3%). La fiebre se presentó en sólo 2 pacientes (18.1%) (*Cuadro 2*).

Todos evolucionaron hacia el deterioro; la elevación de las bilirrubinas por arriba de 2 mg/dL se observó en 10 de los 11 casos (90.9%); las transaminasas se encontraban en niveles superiores a 1,000 U/L en todos y 5 pacientes (45.4%) cursaron con TP y TTP prolongadas.

El diagnóstico fue confirmado mediante biopsia sólo en 2 casos (18.1%).

El tratamiento se estableció con gluconato de calcio, vitamina K y plasma en 5 pacientes (45.4%); 2 (18.1%) fueron tratados con esteroides, fármacos inotrópicos y diuréticos como medida principal; otros 2 (18.1%) fueron tratados con antibióticos; y 2 más (18.1%) fueron tratados con medidas anti-amonió.

La mortalidad fue del 90.9% es decir que 10 de los 11 pacientes fallecieron. El pronóstico por lo tanto fue uniformemente malo.

Discusión

La hepatitis fulminante es una enfermedad muy agresiva y que con frecuencia termina con la vida del paciente si no se administra de manera rápida un tratamiento enérgico. Algunos autores consideran a esta enfermedad como un síndrome que es consecuencia de la necrosis masiva aguda de los hepatocitos.

Por otro lado también se le considera por fortuna una variedad rara, de la hepatitis aguda, por lo general mortal y

cuya etiología en su mayoría es viral y menos frecuentemente tóxica.¹

La historia natural de la hepatitis fulminante, va a estar condicionada por el agente causal del padecimiento, el que si bien en su mayoría es viral, puede deberse a la ingestión de sustancias tóxicas como isoniácida, metildopa, nitrofurantoína y alcohol.^{2,3}

Al hablar sobre el curso normal de los casos producidos por virus, en particular por los virus de la hepatitis, podemos decir que su curso inicial es como el de una hepatitis aguda, cuyo periodo de incubación es entre 15 y 180 días. Antes de la ictericia aparecen anorexia, fatiga extrema, fiebre moderada, dolor visceral puro y cefalea. Es frecuente que predominen los calosfríos y los dolores musculares. De manera característica, en esta etapa se presenta coluria. La hepatomegalia es dolorosa a la palpación así como los datos que sugieren vientre agudo.^{1,4}

En la serie de pacientes revisada en este estudio los síntomas y signos encontrados con mayor frecuencia fueron: ictericia, cefalea y alteraciones del estado de conciencia, que representaron el 54.5%, 45.4% y 45.4% en forma respectiva. Estos datos nos indican que el daño hepático era considerable a pesar de la corta evolución de la enfermedad (en promedio 10.3 días). La fiebre y el malestar general referidos como frecuentes por algunos autores fueron raros en nuestra serie, con 18.1% y 36.3% en el orden mencionado. La hemorragia se presentó en el 36.3% de los casos como síntoma tardío de la insuficiencia hepática.^{5,6}

Después de 5 a 8 días de iniciado el cuadro descrito con anterioridad, aparece ictericia clínica, que implica una elevación de los niveles séricos de bilirrubina por arriba de 2 mg/dL; se acentúa la coluria y se presenta hipocolia. Este hecho concuerda con lo descrito en los resultados de esta serie, donde en el 90.9% de los casos se elevaron las bilirrubinas a niveles superiores a los 2 mg/dL. Además los niveles séricos de las transaminasas se elevaron más de 1,000 U/L en todos los individuos, dato que se encuentra en controversia con lo que la mayoría de los autores señalan, pues el 90.9% de nuestros pacientes falleció, por lo que se considera que la elevación de estas enzimas a los niveles señalados es indicativa de daño hepático y es posible que esté en relación directa con el pronóstico de la enfermedad. Se ha descrito que pueden presentarse manifestaciones semejantes a la enfermedad del suero, así como poliarteritis, glomerulonefritis y miocarditis. En este periodo podemos identificar complejos inmunitarios en la circulación que contienen antígenos "s", anti-Ag "s", complemento y complejos inmunitarios de Ag "s" virales.^{5,6}

En general, después de 10 días de un curso clásico de hepatitis, el paciente tiene signos de gravedad. En la clínica el paciente presenta ictericia severa, fiebre alta (más de 38 grados), y datos de encefalopatía, que pueden llegar al coma profundo. En nuestro estudio a pesar de que 5 pacientes presentaron alteraciones en el estado de conciencia, sólo 3 de ellos (27.2%) ingresaron en estado de coma, aunque al final en todos los pacientes que fallecieron (90.9%) éste se desa-

rolló. El hígado disminuye rápidamente su tamaño; se observa ascitis de aparición rápida y síndrome hemoragíparo con tiempo de protrombina muy prolongado y síndrome de coagulación intravascular diseminada. Uno de nuestros pacientes (0.9%) evolucionó a coagulación intravascular diseminada y el 45.4% cursó con prolongación en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada, por lo tanto esta complicación no fue frecuente en nuestros casos. Puede haber papiledema y hernia del uncus cerebeloso con evidencia de compresión del tallo cerebral. El edema cerebral es común, así como sangrado gastrointestinal, sepsis, insuficiencia respiratoria, colapso cardiopulmonar e insuficiencia renal.^{1,7}

La mortalidad descrita va del 60 al 90% y en nuestra serie fue del 90.9%. No depende de la etiología, ni de la concentración de las bilirrubinas y se supone que tampoco la cifra de transaminasas refleja la gravedad de la lesión. La aparición del estado comatoso sí es una base para el pronóstico, en virtud de que sólo el 10% de los enfermos que llegan al coma profundo sobreviven.^{4,7}

Los estudios de laboratorio demuestran tiempo de protrombina muy alargado; anemia y bajos niveles de glucosa, Na, Ca, y albúmina sérica; transaminasas muy elevadas (más de 10 veces) y bilirrubinas a más de 2 mg/dL; aumento de amonio sérico e indicios de coagulación intravascular diseminada.⁷

La hepatitis fulminante muestra igualmente un pronóstico sombrío, algunos autores han reportado sobrevida del 25%. En nuestra revisión la sobrevida fue de 0.9%, lo que refuerza el mal pronóstico que se observa en la enfermedad. La presencia de falla orgánica múltiple en estos pacientes es una característica frecuente; mostrando también incremento en los niveles de anticuerpos de clase Ig-A endotoxina y factor de necrosis tumoral alfa muy marcado.³

Las complicaciones más comunes de la hepatitis fulminante incluyen infecciones, cambios hemodinámicos, alteraciones en el estado de conciencia y edema cerebral. Las infecciones se reportan hasta en el 90% de los casos, por lo que el tratamiento profiláctico con antibióticos es apropiado en estos pacientes. Entre los cambios hemodinámicos se encuentran la hipertensión portal, la circulación sistémica hiperdinámica y una profunda vasodilatación sistémica; los cambios circulatorios están asociados con vasoconstricción renal, disminución en la perfusión cerebral y síndrome hepatopulmonar.⁷

De acuerdo con la United Network for Organ Sharing (UNOS), los trasplantes ortotópicos de hígado por hepatitis fulminante representan en Estados Unidos el 7% del total de trasplantes realizados cada año. Los trasplantes en los pacientes con este padecimiento son menos favorables que los realizados por otras causas. Debido a que este tipo de tratamiento se encuentra aún en fase experimental en el Hospital Central Militar, ninguno de los pacientes tuvo esta alternativa terapéutica.^{3,8}

Todos fueron tratados con medidas paliativas, que consistieron en gluconato de calcio, vitamina K, transfusiones

de plasma y derivados de la sangre, esteroides, diuréticos, antibióticos y medidas anti-amonio, esta diversidad en el tratamiento, demuestra lo difícil que es establecer el diagnóstico de este padecimiento.

Otras modalidades de tratamiento para la falla hepática fulminante son: infusiones de dimetil-prostaglandina E-2, interferón alfa e infusiones intravenosas de acetil-cisteína.⁹

Se han intentado usar sistemas artificiales para soporte hepático; de manera reciente se ha introducido el sistema que usa una línea celular de hepatoblastoma humano (células C3A) funcionando de manera similar a la hemodiálisis, con resultados satisfactorios. También se está desarrollando un sistema similar empleando hepatocitos de cerdo. El trasplante de hepatocitos es otro recurso prometedor que aún tiene que ser desarrollado en forma suficiente para ser usado en pacientes. La aplicación de prostaglandinas para intentar limitar el daño celular, establecer cito-protección y estimular la regeneración, ha sido considerada otra opción, sin embargo los resultados hasta el momento no son concluyentes.^{9,10}

A través de la historia el pronóstico de falla hepática fulminante ha sido pobre, la coagulopatía y la hemorragia son comunes, ocurren hasta en el 80% de los pacientes. La evaluación pronóstica después de la presentación de la enfermedad, es crucial para permitir mayor eficiencia de modalidades terapéuticas, los criterios de buen pronóstico para el trasplante hepático ortotópico son:

1. Pacientes con falla hepática fulminante inducida por acetaminofén, pH < 7.30 (independiente del grado de encefalopatía).
2. Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos creatinina sérica > 3.4 mg/dL en pacientes con grado III y IV de encefalopatía.
3. Otras etiologías de falla hepática fulminante con tiempo de protrombina > 100 segundos.
4. Tres de los siguientes parámetros:
 - a) Edad mayor de 10 años o menor de 40.
 - b) Etiología: hepatitis C o inducida por halotano.
 - c) Duración de la ictericia antes del ataque de encefalopatía (menor de 7 días).
 - d) Tiempo de protrombina > 50 seg.
 - e) Bilirrubina sérica > 17.5 mg/dL.

La supervivencia en pacientes entre 10 y 40 años es de 30 al 35%, mientras que en mayores de 40 años o menores de 10 es del 10%. Los pacientes con hepatitis A y toxicidad por acetaminofén tienen la mayor posibilidad de supervivencia; quienes tienen hepatitis B y D tienen supervivencia intermedia y los pacientes con enfermedad hepática producida por medicamentos o drogas y hepatitis fulminante críptogénica tienen muy pobre supervivencia; los pacientes con enfermedad de Wilson o cáncer rara vez sobreviven.^{7,10}

La hepatitis fulminante es un problema real cuyo pronóstico en todos los casos es sombrío, debiéndose hacer esfuerzos para la prevención de esta enfermedad en todos los pacientes, pero sobre todo en aquellos de edad avanzada, los que tienen enfermedades médicas agregadas como insufi-

ciencia cardíaca congestiva, anemia grave, diabetes mellitus y cáncer; ya que son más propensos a desarrollar esta terrible enfermedad, debiéndose seleccionar mejor los medicamentos que podamos emplear con ellos y prevenir que contraigan algún tipo de infección por virus de la hepatitis.¹¹

Se concluye con los siguientes conceptos:

En el Hospital Central Militar se presenta baja incidencia de hepatitis fulminante ya que en el curso de 10 años se encontraron sólo 11 pacientes. La evolución es hacia el deterioro clínico con manifestaciones de insuficiencia hepática, la cual se desarrolla en periodos menores de 2 meses.

El tratamiento ideal de este padecimiento es el trasplante hepático ortotópico, procedimiento que no está al alcance de los derecho-habientes de este hospital, hecho que al referirse explica la alta mortalidad de la enfermedad no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo.

El pronóstico como puede inferirse es malo, pues los enfermos ingresan al hospital con daño hepático severo que a corto plazo los lleva a la muerte.

Hace falta que se amplíe este campo de investigación, con el fin de conocer más a fondo la fisiopatología de la enfermedad, así como desarrollar las técnicas que permitan la viabilidad de los tratamientos alternos.

Bibliografía

1. Ambuhl P, Ballmer P, Krahembuhl S. Fulminant hepatitis: pathogenesis clinical aspects and management. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:368-380.
2. Fagiuoli S, Shah G, Wright H, Van Thiel D. Types, causes, and therapies of hepatitis occurring in liver transplant recipients. *Diag Dis Sci* 1993;38:449-456.
3. Ishii K, Furudera S, Kumashiro R. Clinical and pathological features and mechanism of development in severe alcoholic hepatitis, especially in comparison with acute type fulminant hepatitis. *Alcohol* 1993;Supp 1B:97-103.
4. Fedorchenko S. Characteristics of clinical serological diagnosis of fulminant hepatitis. *Klin Med Mosk* 1993;71:55-58.
5. Didier S, Bismuth H. Liver transplantation for hepatitis B. *Gastroent Clin NA* 1993;22:271-283.
6. Kuwada S, Patel V, Hollinger F. Non-A, Non-B fulminant hepatitis in also Non-E and Non-C. *Am J Gastroenterol* 1994;89:57-61.
7. Tameda Y, Horiguchi Y. Development of diagnostic method for liver disease. *Japan J Clin Pathol* 1994;42:1001-1002.
8. Lidosfsky S. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroent Clin North Am* 1993;22:257-269.
9. Alter M, Mast E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:437-453.
10. Dourakis S, Alexopoulou A, Hadzyannis S. Fulminant hepatitis after flutamide treatment. *J Hepatol* 1994;24:350-353.
11. Chu C, Sheen I, Liaw Y. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterol* 1994;107:189-195.