

Hepatitis fulminante. Presentación de 3 casos y revisión de la literatura

Eduardo de Lima, M.D.¹, Luis Guillermo Mayoral, M.D.², César Arango, M.D.¹ y Carlos Cuello, M.D.³.

RESUMEN

Se presentan 3 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de hepatitis fulminante, 2 de las cuales fallecieron. En dos había historia de ingestión de drogas. Se hace una revisión de la literatura y se analizan las diferentes causas de la entidad y el cuadro clínico.

A esta entidad también se le da el nombre de falla hepática aguda. Se refiere a un cuadro clínico de comienzo súbito y desarrollo rápido caracterizado por falla hepática y encefalopatía con mortalidad superior a 70%¹. Es un síndrome secundario a necrosis masiva de células hepáticas, y morfológicamente el hígado muestra necrosis masiva multilobular o en puentes^{2,3}. Por definición debe haber ausencia de daño hepático previo y una duración máxima de 8 semanas desde el comienzo de los síntomas. La mortalidad es más alta en pacientes de 40 a 50 años y el pronóstico es más serio en mujeres que en hombres⁴.

La hepatitis fulminante puede ser producida por agentes, como los virus A, y virus B y virus no A y no B, que constituyen la gran mayoría de las causas. Se estima que el virus A puede ser responsable de 5 a 20%; el virus B, entre 40 y 60% y el virus no A no B, el resto de los casos virales.

Hay una serie publicada recientemente por Rakela *et al.*⁶ de 34 casos de hepatitis fulminante con una mortalidad muy alta (94.1%), pues sobrevivieron sólo 2 personas del grupo. En la serie hubo 23 sujetos con antecedentes virales, así: virus no A, no B, 15 (1 sobrevivió); virus B, 6 (1 sobrevivió); herpes

simple, 2; además, drogas hepatotóxicas, 6; enfermedad de Wilson, 3; y venenos industriales, 2.

Mosley⁷ afirmó que los casos secundarios a hepatitis no A no B tienen un pronóstico peor que los secundarios a virus B.

En los casos de Rakela *et al.*⁶, secundarios a hepatitis por virus de herpes simple, el núcleo de los hepatocitos contenía cuerpos de inclusión Cowdry tipo A. La especificidad de estos cuerpos de inclusión se confirmó por una técnica de fluorescencia de anticuerpos. En 6 individuos había historia de drogas potencialmente hepatotóxicas, 3 habían recibido halotano, en dos casos durante sendos procedimientos quirúrgicos en menos de 30 días. Los otros 3 nitrofurantoína, fenitoína y metildopa, respectivamente hasta el comienzo de la enfermedad⁶. Se han descrito además casos secundarios al uso de ciertas drogas como acetaminofeno, fósforo blanco, isoniazida, tetraciclinas y metildopa.

Hay también causas mucho menos frecuentes asociadas con entidades como el hígado graso agudo del embarazo, la ingestión de ciertos hongos y setas (p.e. **Amanita phalloides**). Otros casos se relacionan con el síndrome de Reye, o con entidades como la enfermedad de Wilson, la mononucleosis infecciosa, la fiebre Q, las infecciones por citomegalovirus y algunos son posteriores a cirugía de corto circuito yeyunal utilizada para corregir la obesidad muy severa⁵.

PRESENTACION DE CASOS

1. Nombre: ARS. Edad: 31 años. Sexo: Femenino. Paciente vista en febrero 19, 1985, por un cuadro de ardor y dolor epigástrico de varios días de evolución. Se hizo un diagnóstico de gastritis y se inició tratamiento a base de antiácidos. Se programó una gastroscopia y el 25 de febrero, cuando se le iba a realizar, se le encontró ligeramente ictérica. Por tanto se canceló el procedimiento. Transaminasa oxaloacética, 220 unidades; pirúvica, 498; bilirrubina total, 3.1 mg; bilirrubina directa, 1.6. Se hizo un diagnóstico de hepatitis viral. Dos días más tarde, se encontró una hepatomegalia dolorosa, a 3 cm bajo el reborde costal. En los días siguientes

1. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Titular (r), Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

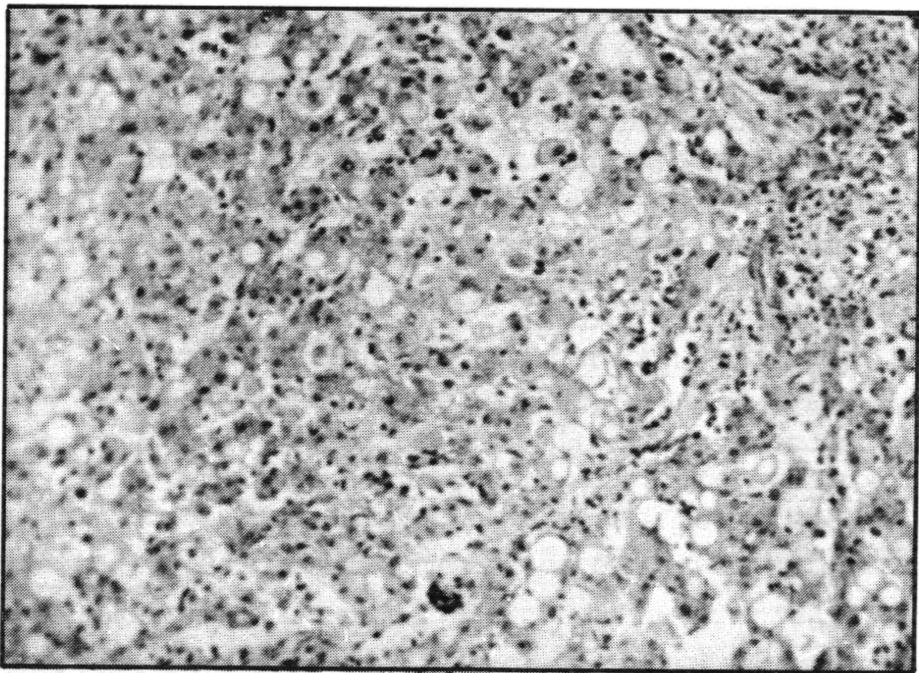


Figura 1. Caso 1. Se observa necrosis hepatocelular, infiltrado mixto, cambios regenerativos, infiltración grasa y proliferación ductular.

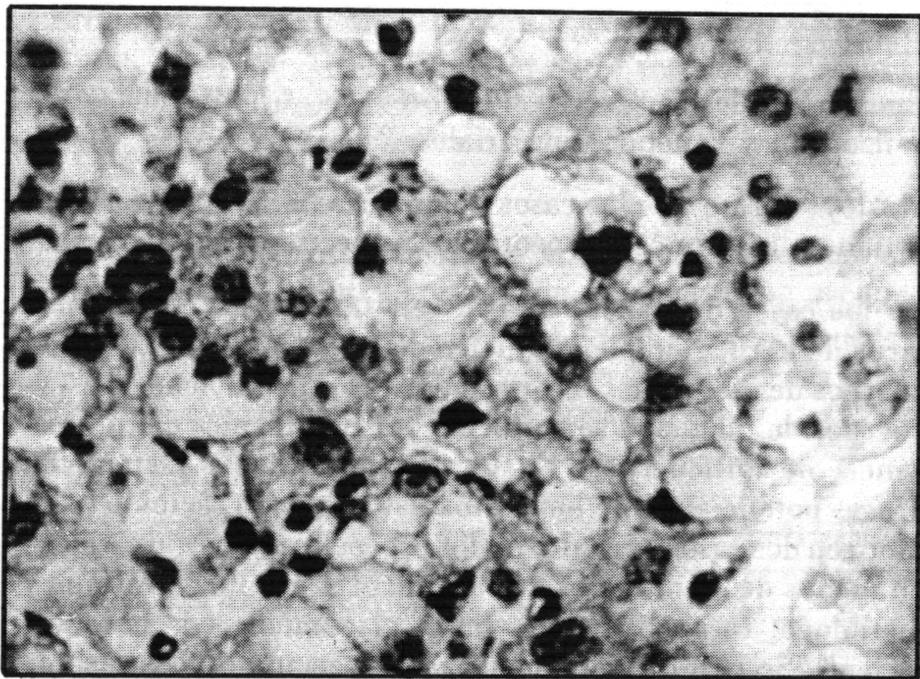


Figura 2. Caso 1. A mayor aumento se observan cambios regenerativos y esteatosis.

evolucionó con fiebre muy alta, escalofríos y dolor en el hipocondrio derecho. Ante este cuadro atípico un ultrasonido 4 días más tarde sugirió la posibilidad de un absceso hepático del lóbulo derecho y por tal razón y ante la fiebre alta se inició tratamiento a base de ornidazol por vía oral. Tres días más tarde hubo peores condiciones, con marcado dolor en el hipocondrio derecho y fiebre alta. Se tomaron hemocultivos, se cambió la ruta de ornidazol a parenteral y se hizo un segundo ultrasonido que mostró un hígado brillante con cambios sugestivos de hepatitis. La enferma fue hospitalizada pero desarrolló rápidamente un aumento progresivo de la ictericia con presencia de equimosis, ascitis y fiebre muy alta. Luego aparecieron taquicardia, hipotensión, ritmo de galope, desorientación en tiempo y en espacio, confusión mental y aleteo nasal. La placa de tórax mostró cardiomegalia y congestión pulmonar. Los electrocardiogramas indicaron bajo voltaje, cambios de la onda T en la cara anterior, extrasístoles frecuentes. Los hemocultivos así como el monotest y hemoparásitos, y los títulos para toxoplasma, fueron negativos. El parcial de orina mostró 40 a 50 leucocitos y cilindros céreos, 1 a 4 por campo. Durante los días siguientes se observó un

aumento considerable de la ictericia, hacia el final caída en los niveles de transaminasas, prolongación del tiempo de protrombina, presencia de un colesterol muy bajo, 60 mg, albúmina, 2.7 y una franca leucocitosis. A su vez, la hemoglobina cayó de 12.8 g a 7.9 g.

Los marcadores de hepatitis fueron negativos, tales como determinaciones de anti-HAB IgM, antígeno de superficie, antígeno E para hepatitis B y anticuerpo E para el antígeno B.

La paciente se manejó con las medidas usuales para encefalopatía hepática, además de digitalización. El cuadro continuó empeorando y murió en falla cardíaca y en un estado de confusión mental sin entrar en coma franco. Pocos minutos después de la muerte, con una aguja de Menghini, se obtuvo una muestra hepática donde se halló necrosis hepatocelular, infiltrado mixto, evidencia de regeneración así como cambios grasos focales y proliferación ductular (Figura 1). La Figura 2 muestra un foco de cambios regenerativos hepatocelulares no nodulares y también evidencia de esteatosis.

2. Nombre: JM. Edad: 40 años. Sexo: femenino.

Paciente que ingresa en marzo 28, 1985, remitida de otro hospital, con historia de un dolor en el hipocondrio derecho, prurito, fiebre e ictericia desde el 14 de febrero anterior. Una semana después hizo un cuadro de ascitis. Se había llevado a cabo un ultrasonido que mostró una ligera hepatomegalia. En octubre de 1984 se le inició metildopa e hidroclorotiazida por historia de hipertensión arterial. Durante el curso de su enfermedad actual, poco antes de ingresar al hospital, había recibido esteroides durante 2 días.

Examen físico: TA 160/95 mm Hg; temperatura 37.5°C, marcada ictericia, con hepatomegalia a 6 dedos y ascitis. Una paracentesis demostró un líquido cetrino con características de un transudado; una gammagrafía hepática indicó hallazgos compatibles con hipertensión portal. La paciente evolucionó en pocos días hacia somnolencia, desorientación, siendo manejada con las medidas usuales para encefalopatía hepática. Al final presentó un cuadro de oliguria seguido de hemorragia gastrointestinal y muerte. Durante la evolución hubo un aumento considerable de la ictericia que llegó hasta cifras de 30.6 mg% de bilirrubina total con una directa de 8.1. Los valores de transaminasas se mantuvieron moderadamente elevados, pero hacia el final la transaminasa oxaloacética cayó de 1 250 U, a 470 U; el tiempo de protrombina se prolongó en forma considerable hasta 35 segundos y el colesterol bajó de 288 mg a 48 mg%. Había una albúmina considerablemente disminuida de 2 g%. La creatinina se elevó hacia el final a 4.9 mg%. El monotest fue negativo así como el antígeno de superficie y el anticuerpo contra el antígeno E. También fue negativa la determinación de anticuerpos IgM para virus A.

3. Nombre: MIE. Edad: 16 años. Sexo femenino.

Ingreso: febrero 18, 1986. Salida: marzo 26, 1986.

Paciente remitida del hospital de Puerto Tejada con cuadro de fiebre e ictericia en estudio. En junio de 1985 aparecieron nódulos en la piel asociados con hipoestesia en las extremidades. Una biopsia de piel en diciembre de 1985 mostró lepra lepromatosa. Se iniciaron rifampicina y DDS que se dieron hasta febrero 10, cuando se suspendieron por aparición de fiebre, escalofrío, cefalea, mareo, cólico, ictericia y coluria. Al examen físico: TA 80/30 mm Hg., fiebre, deshidratación,

pequeñas adenopatías cervicales, hepatomegalia a 4 cm, bazo palpable. Había nódulos en la piel y zonas de hipoestesia en la parte distal de las extremidades. Las crioaglutininas fueron positivas a la dilución 1:4, y una biopsia de médula ósea mostró hipoplasia celular. La paciente se encontraba estuporosa 5 días después del ingreso y al día siguiente en coma profundo, pero regresó a un estado normal de conciencia 6 días más tarde. Una gammagrafía hepática fue normal. El 5 de marzo se lleva a cabo biopsia hepática donde se observa congestión, necrosis del lobulillo que se extiende de la parte media hasta la vena central, compromiso de la placa limitante, infiltrado inflamatorio periportal y linfoplasmocitario. El cuadro fue compatible con daño hepático por drogas (sulfas). La paciente se recupera por completo desde el punto de vista hepático y se le da de alta sin tratamiento específico para ser controlada por consulta externa. Durante su hospitalización se manejó con las medidas usuales para encefalopatía hepática.

CUADRO CLINICO

La hepatitis fulminante se caracteriza por manifestaciones neurológicas variables que pueden llegar hasta un coma profundo. El pronóstico depende en buena parte de la capacidad de regeneración del hígado⁸⁻¹⁰. En otras palabras, el grado de necrosis hepática va a guardar relación con el pronóstico. Hasta el momento, con pocas excepciones, en ninguno de los casos que se han recuperado se ha visto después cirrosis hepática¹¹. El pronóstico de estos enfermos que se recuperan es excelente.¹² En 22 que llegaron al estado de coma, seguidos después hasta por períodos de 46 meses, se observó una recuperación tanto clínica como bioquímica en períodos variables entre 45 y 75 días. La única secuela fue la persistencia en el antígeno de superficie en 1 de 16 pacientes en los cuales la prueba había sido positiva al principio⁸.

En el mismo grupo de pacientes las biopsias hepáticas llevadas a cabo en períodos entre 2 y 37 meses, fueron normales excepto por cambios leves observados en quienes había antígeno de superficie positivo. Dentro del cuadro clínico no es raro encontrar cambios tempranos de personalidad y manifestaciones del sistema reticular. Las causas más frecuentes de muerte son: hemorragia, falla respiratoria, hipotensión, insuficiencia renal, infección, hipoglicemia, pancreatitis, y edema cerebral que se encuentra en proporciones altas, entre 32% y 50% de los casos. Menos comunes son: edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas y hemorragias a nivel de miocardio⁵.

Se describen complicaciones cardíacas severas que ocurren casi exclusivamente en estas formas fulminantes¹³⁻¹⁶, p.e. casos de miocarditis asociados con alteraciones del electrocardiograma; los hallazgos de autopsia documentaron la presencia de miocarditis con hemorragias subendocárdicas, infiltración linfocitaria y focos de necrosis del miocardio. Por rareza el cuadro de miocarditis puede llevar a la muerte¹⁷.

Dentro del curso de la enfermedad es frecuente encontrar signos de regeneración hepática, tanto clínica como histológica. Hay una correlación directa entre la regeneración y las cifras de alfa-fetoproteína en el suero. Se han descrito descensos iniciales de alfa-fetoproteína con elevaciones posteriores en el curso de 2 días que indican regeneración¹⁸. Casi todos los

pacientes mueren por complicaciones asociadas y sólo 25% como consecuencia de la falla hepática. En la hemodinamia se observa una pérdida de la autorregulación y disminución del flujo sanguíneo cerebral¹⁹. Puede haber hipotensión generalizada pero hipertensión endocraneana. Un cuadro séptico asociado, con frecuencia desencadena la encefalopatía. Recientemente se logró demostrar hipertensión portal en una serie de 10 enfermos con hepatitis fulminante; se postuló como causa la presencia de un bloqueo vascular intrahepático secundario a necrosis hepatocelular masiva²⁰. En la segunda paciente de este trabajo, como se anotó, había evidencia gammagráfica de hipertensión portal.

Dentro de las complicaciones renales se pueden encontrar uremia prerrenal, necrosis tubular aguda, síndrome hepatorenal, que se caracteriza por la presencia de sodio urinario bajo, creatinina alta y aumento de la osmolaridad.

Inicialmente el cuadro se manifiesta por transaminasas altas cuyos valores caen después, inclusive en forma considerable; su causa es la necrosis hepática masiva. El descenso de transaminasas se relaciona con el deterioro del cuadro clínico. Hay aumento progresivo de la ictericia y una prolongación del tiempo de protrombina, caída brusca de albúmina y colesterol como se encontró en los casos de Cali y lo cual se asocia con un mal pronóstico.

En cuanto a la correspondencia entre niveles de albúmina y el pronóstico, se ha visto una clara relación directa entre cifras de albúmina por debajo de 3 g% y la mortalidad. También se observó lo mismo respecto al tiempo de protrombina, pues la mortalidad es mayor cuando este valor baja de 10%. La relación quedó en claro ante la no respuesta del tiempo de protrombina a la administración de vitamina K²¹.

CAUSAS DEL CUADRO Y MARCADORES

a. **Virus A.** La viremia en esta entidad es muy corta; comienza antes de aparecer los síntomas, pero puede estar presente desde 3 a 4 semanas antes hasta 1 semana después del comienzo de la ictericia, o sea desde casi 2 ó 3 semanas antes, hasta 2 semanas después de la iniciación del cuadro clínico. No se ha demostrado una viremia crónica²². A su vez el virus se halla en la materia fecal desde 1 ó 2 semanas antes de la iniciación del cuadro clínico y hasta 1 a 3 semanas después. En un estudio reciente se demostró el virus en la materia fecal desde el principio en 50% de los casos, en 25% al cabo de la primera semana, en 12% al finalizar la segunda semana y sólo en 5% al terminar la tercera semana. No se ha demostrado hasta el momento eliminación crónica del virus por materia fecal²².

Durante la respuesta humoral primaria a la infección por el virus A, hay un aumento de inmunoglobulinas M (IgM), marcador que en la sangre tiene títulos precozmente altos desde el comienzo del cuadro clínico, (anti-VHA IgM); a veces persisten así por un período de 4 a 6 meses e indican la presencia de infección aguda o reciente. La transmisión máxima de la enfermedad ocurre más o menos al comienzo de los síntomas. Se han visto concentraciones bajas de virus A en la orina, pero la viruria parece no tener mayor importancia práctica. Se ha postulado la transmisión respiratoria del virus, sin que se haya podido demostrar hasta el momento, ni tampoco infección crónica alguna por virus A, ni que las

secreciones nasofaríngeas sean infectantes. El virus sí se ha aislado en líquido duodenal²².

Primero se elevan las IgM, luego el anti-VHA IgG. Los títulos permanecen altos en forma indefinida e indican la presencia de infección previa por el virus A²².

En resumen, hay como marcadores para el virus A, el anti-VHA IgM que indica infección reciente o actual con persistencia de dicho título por un período de entre 4 a 6 meses. El otro marcador es el IgG con aparición posterior y títulos que permanecen elevados en forma muy prolongada e indican la presencia de infección previa.

b. Virus B. Después de la identificación del llamado "antígeno australiano" en un aborigen de ese país, se demostró que estaba relacionado con la hepatitis viral; se estableció su morfología y se observó que el virus B (VHB) correspondía a un virus ADN compuesto de un núcleo central o AgcHB y una membrana o cobertura exterior que es el antígeno de superficie o AgsHB.

Los estudios han demostrado además que el antígeno de superficie no es el agente etiológico de la hepatitis B, sino un producto viral resultante de la infección. Hay información considerable acerca de las condiciones biofísicas y químicas del antígeno de superficie en total, de sus polipéptidos y de algunas de sus otras subunidades antigénicas específicas. Las partículas del antígeno de superficie (AgsHB) varían en tamaño entre 17 y 25 nm; sus filamentos tienen un diámetro similar y una longitud variable. El AgsHB tiene un peso molecular variable, cargas y composiciones químicas a base de proteínas, carbohidratos y lípidos²².

Este marcador se muestra usualmente entre 1 y 3 semanas antes del comienzo del cuadro clínico pero se han descrito casos donde está desde 10 días después de la infección y normalmente desaparece en la sangre en un período variable entre 2 y 4 meses. Su persistencia más allá del cuarto mes indica el estado de portador o también de enfermedad. Se calcula que en casi 10% de las personas infectadas por el virus B el antígeno va a persistir por un tiempo largo e indefinido.

El virus B tiene un período de incubación variable entre 30 y 180 días, con rangos de 60 a 110 días y promedio de 70 a 75 días. La hepatitis A tiene un período de incubación bastante más corto, entre 15 y 49 días, con un rango entre 20 y 60 días y promedio de 28. En la hepatitis no A no B, el período de incubación es variable, de menos de 30 días a más de 160, pero se puede prolongar cuando se aplica gammaglobulina²².

El antígeno de superficie se ha identificado en todas las secreciones corporales y sus concentraciones absolutas y relativas varían de acuerdo con el material y con el período de infección. El virus se puede transmitir por diferentes formas, pero la cantidad varía con la ruta. Sin embargo, es prudente suponer que todas las secreciones biológicas donde está el antígeno de superficie pueden transmitir el virus. La sangre probablemente tiene las mayores concentraciones del virus B, con excepción del hígado. También se ha demostrado el virus en secreciones vaginales, semen y sangre menstrual. La saliva tiene una concentración menor que la sangre, pues se ha visto en cifras inferiores a 50%. También la orina ofrece concentraciones bajas del virus. La materia fecal aun cuando está

contaminada con sangre, no se considera infectante debido a la inactivación del agente por enzimas derivadas tanto de la mucosa intestinal como por la flora bacteriana²².

La forma más efectiva de contagio de la hepatitis B es a través de una introducción percutánea. Se ha logrado demostrar también la transmisión durante el momento del parto, cuando ocurre una mezcla de sangre materna y sangre fetal al separarse la placenta. El contacto sexual se considera un mecanismo más o menos eficiente para la transmisión de la enfermedad a través del semen y las secreciones vaginales. La transmisión oral de la hepatitis B requiere, por el contrario, mayores cantidades del virus que a través de otras rutas. El período infeccioso es variable de un caso a otro. Puede comenzar en cualquier momento durante el período de incubación. Como se anotó, el virus persiste en casi 10% de las personas infectadas por un período mayor de 4 meses. Sin embargo, la cantidad de virus producida en el período de portador sano es muy variable, y tiende a disminuir con el paso del tiempo²².

Hay también un anticuerpo contra el antígeno de superficie llamado anti-HBs que aparece temprano en el transcurso de la enfermedad entre 1 y 4 meses después del comienzo del cuadro clínico, obviamente algo después de la aparición del antígeno. Su presencia indica la existencia de inmunidad para la infección por este virus y se puede demostrar en la sangre durante un tiempo largo.

Además del antígeno de superficie y su anticuerpo, se conocen otros marcadores para el virus B. Entre ellos se encuentra el AgcHB o antígeno central para el virus B. Se encuentra localizado, como su nombre lo indica, en la porción interna del virión B. Las partículas miden entre 25 y 29 nm y se hallan sobre todo en el núcleo de hepatocitos infectados. Se distingue antigénicamente del antígeno de superficie y durante el curso de la infección por el virus genera la aparición de otro marcador, el anti-HBc o anticuerpo contra el antígeno central que es un indicador temprano de infección aguda. Aproximadamente en 40% ó 50% de los casos de infecciones agudas por virus B, existe el llamado período "ventana", o sea el tiempo entre la desaparición del antígeno de superficie y la aparición del anticuerpo contra el antígeno. Durante este período, el anti-HBc es el único marcador presente en la sangre. El anticuerpo puede persistir por muchos años. En el momento actual se están haciendo determinaciones de sus fracciones IgG e IgM⁵.

AgeHB es el antígeno E de la hepatitis B. También es un marcador temprano de la enfermedad, pero aparece algo después del antígeno de superficie y por lo general persiste durante un tiempo de 2 a 6 semanas. Su duración por más de 10 semanas indica la presencia de infectividad y quizás un paso hacia un estado crónico de la enfermedad.

Anti-HBe es el anticuerpo contra el antígeno E. Su presencia denota la resolución del cuadro clínico y sigue el curso paralelo al del anti-HBc.

Trepo y col.²³ siguieron 17 pacientes con hepatitis fulminante y con antígeno de superficie positivo al comienzo; sus muestras de sangre seriadas durante varios días indicaron que en 9 el antígeno se hizo negativo. La duración media de la presencia del antígeno en esta serie fue 5 a 6 días, siendo por el

contrario 67 días en promedio en los casos usuales. Para explicar este hecho se ha postulado la aparición de necrosis hepática masiva. A su vez, Tabor y col.¹⁰ demostraron un descenso de más de 50% de los títulos en 3 casos de hepatitis fulminante antes de la muerte. La necrosis masiva dejaría probablemente una baja cantidad de hepatocitos viables en los cuales el virus se puede replicar. La negatividad del AgsHB en los casos de Cali no descarta por tanto este agente como factor etiológico, sobre todo en los 2 primeros, pues en el tercero el cuadro histológico era compatible con reacción a drogas.

Diferentes estudios han demostrado una serie de factores que se relacionan con el mal pronóstico de pacientes que presentan un cuadro de hepatitis B²⁴. Entre ellos se menciona la ingestión marcada de etanol, la exposición durante la enfermedad a drogas como izoniazida, metildopa, metotrexate o busulfán.

Se han descrito casos de pacientes con hepatitis B, más que todo drogadictos, en quienes ha habido infección por agente delta a través de la vía endovenosa²⁵. En una serie la prevalencia de marcadores para el agente delta fue 33.8% en enfermos con hepatitis fulminante por virus B, mientras fue tan sólo 4.2% en 118 casos de hepatitis B no fulminante²⁶. Debido al riesgo mayor de la infección simultánea, se recomienda que los portadores del antígeno de superficie (AgsHB) reciban derivados sanguíneos de un dador único o de minigrupos²⁷, pues el agente delta es un virus defectuoso del tipo ARN que requiere un virus ADN como el virus B para estimular su replicación²⁸. Como el agente delta infecta sólo a personas con hepatitis B, ambas infecciones pueden tener lugar en forma simultánea, o como una superinfección en portadores del AgsHB²⁹ y producir a su vez hepatitis aguda y crónica¹⁷.

Otro hecho que puede empeorar el pronóstico es la infección simultánea por virus A y B³⁰. Un estudio reciente en Italia³¹ demostró que en portadores asintomáticos de antígeno de superficie, el riesgo de daño hepático era mayor con ingestión de cantidades menores de alcohol que entre los controles.

c. Hepatitis no A no B. Es una entidad cuyo diagnóstico se hace por exclusión, pues no hay marcadores serológicos, a diferencia de las hepatitis A y B. Se han postulado varios agentes como sus causantes, porque hay personas en quienes se cuentan dos o más episodios. En el momento actual la exclusión de dadores profesionales en muchos de los bancos de sangre ha disminuido proporcionalmente el virus B como causa de hepatitis postransfusional y debido a que los marcadores permiten distinguir las hepatitis A y B, la hepatitis no A no B es la causa más frecuente de hepatitis postransfusional. El período de incubación de esta entidad es intermedio entre las hepatitis A y B, casi siempre entre 5 y 10 semanas, con un promedio de 50 días³². Los cambios histológicos son iguales a los de la hepatitis A y muchos casos cursan en forma asintomática³². La fiebre, la cefalea, las mialgias, no son muy comunes dentro del cuadro clínico y hay muy pocas manifestaciones extrahepáticas. Hay casos donde se ha establecido una relación con la anemia aplásica, en diferentes formas de hepatitis viral, pero la mayoría después de hepatitis no A no B¹⁷. La duración del cuadro clínico es alrededor de 10 a 12 semanas en general y se caracteriza por elevaciones multifásicas de las transaminasas; a diferencia de otras formas de

hepatitis viral, hay una tendencia a la cronicidad. Cuando la hepatitis se adquiere por transfusión, la cronicidad puede llegar hasta 40% y 60% de los casos. La hepatitis crónica es mucho menos frecuente cuando ocurre postinfección oral que transfusional. En pacientes inmunosuprimidos con hepatitis no A no B, las formas crónicas se encuentran hasta en 80% de los casos. La forma aguda es en general leve, menos sintomática que las otras formas, con ictericia sólo en 25% de los casos³².

d. Hígado graso agudo del embarazo. Es un cuadro caracterizado por una mortalidad muy alta que según Fallon³³, hasta 1980, se estimaba en 85%. Hay publicaciones recientes³⁴⁻³⁶ que demuestran una reducción considerable de la mortalidad tanto materna como fetal, si se lleva a cabo una terminación rápida del embarazo, una vez hecho el diagnóstico. Así se sabe de dos casos de pacientes³⁵ en quienes se efectuó la terminación del embarazo por cesárea y se obtuvo que vivieran tanto las madres como los niños; se comprobó el diagnóstico patológico por medio de una coloración para grasa neutra³⁷. Macroscópicamente el hígado se encuentra pequeño y pálido. Hay infiltración grasa de gotas pequeñas³⁴. También se puede observar una necrosis hepática masiva e infiltración de grasa severa³⁸.

El cuadro histopatológico es característico, pero la infiltración grasa microvesicular puede pasar desapercibida o confundirse con hepatocitos pálidos vacuolados si no se utilizan coloraciones apropiadas para grasa neutra. Se deben llevar a cabo preparativos especiales para esta coloración, antes de procedimientos de rutina, pues no se puede hacer si el tejido ya está incluido en parafina³⁹.

El cuadro aparece en el tercer trimestre del embarazo pero ocasionalmente también en el postparto inmediato⁴⁰. Se caracteriza por vómito, dolor abdominal y una ictericia que en general no es muy severa. Hay también leucocitosis y elevación moderada de transaminasas con cifras en general por debajo de 500 unidades, con manifestaciones clínicas de toxemia⁴¹. Con frecuencia el cuadro progresa hasta el coma hepático. Desde 1980 se han publicado 45 casos³⁴. Hasta entonces había menos de 100 casos en la literatura.

La entidad es más común en primíparas³³ con embarazo gemelar y con feto masculino. Hay un caso publicado que tuvo lugar en el decimosegundo embarazo. Como en los casos de toxemia, las pacientes presentan edema, hipertensión y proteinuria³³. Se desconoce la causa de la entidad.

En un caso con biopsias hepáticas seriadas se observó disminución rápida y progresiva de la infiltración grasa desde la periferia. En la misma paciente el hígado se encontró normal al cabo de 37 días⁴². Se describen casos asociados con falla renal aguda, pancreatitis aguda hemorrágica y coagulación intravascular diseminada.

Kaplan y col.³⁴ dividieron las pacientes en dos grupos a) casos tempranos y b) casos tardíos.

Casos tempranos. Casos sin evidencia de falla hepática y con pruebas de coagulación normales, donde la biopsia hepática confirmó el diagnóstico. La conducta inmediata es terminación del embarazo.

Casos tardíos. Mujeres con cuadro de falla hepática severa y con anomalías en la coagulación. Por esta razón la biopsia hepática está obviamente contraindicada. El diagnóstico se hace clínicamente y la conducta también es terminación inmediata del embarazo.

Como recomendación para pacientes en el tercer trimestre del embarazo, con niveles altos no explicables de transaminasas, se debe sospechar la entidad y si hay demostración clínica y/o patológica, proceder a su terminación.

Respecto a la posibilidad de nuevos embarazos en quienes han sobrevivido el cuadro, dada la severidad de la entidad en muchas ocasiones se han evitado³⁴; sin embargo, no se han visto recurrencias en 13 pacientes durante nuevos embarazos⁴³.

e. Síndrome de Reye. Esta entidad es mucho más frecuente en niños. Es un síndrome postviral y se presenta bajo la forma de vómito, alteración variable del sensorio y una ictericia cuya característica es ser leve. Las transaminasas se encuentran elevadas, el tiempo de protrombina prolongado en forma considerable, hay con frecuencia hipoglicemia severa. Patológicamente se observa infiltración grasa hepática y alteraciones mitocondriales consideradas específicas⁵.

f. Enfermedad de Wilson. En esta entidad puede haber una aparición aguda sin antecedentes previos de enfermedad hepática o neurológica. A diferencia del síndrome de Reye, la ictericia en este caso es muy severa y por el contrario, la alteración de transaminasas es muy leve. Se observa en ocasiones la presencia de anemia hemolítica⁵.

En resumen, la hepatitis fulminante puede ser el resultado de las diversas causas mencionadas. Su epidemiología es igual a la de la hepatitis viral común y corriente. No se conocen diferencias entre los períodos de infectividad, de incubación y las razones por las cuales estas infecciones en algunos casos producen cuadros fulminantes y en otros no²².

TRATAMIENTO

La hepatitis fulminante carece de tratamiento específico; se hace a base de medidas generales como hidratación, corrección de trastornos hidroelectrolíticos, prevención y/o manejo de hipoglicemia, si se presenta, y administración de vitamina K de acuerdo con los requerimientos. Básicamente (además de esto) el tratamiento está encaminado a atender las complicaciones que aparezcan⁵.

Se han utilizado diferentes medidas terapéuticas ante la gravedad de esta entidad. Entre las drogas mencionadas hay esteroides, L dopa, bromocriptina, glucagón, plasmaféresis, exanguíneo transfusiones, hemoperfusión con carbón, etc., pero ninguna de estas medidas ha demostrado una eficacia significativa. La hemoperfusión con carbón elimina fenoles, ácidos grasos y aminoácidos, pero además también cortisol, insulina y glucagón⁵.

En resumen, se puede decir que la hepatitis fulminante es una entidad extremadamente seria, con una mortalidad muy alta que varía en forma directamente proporcional con la edad del enfermo, siendo más alta por encima de los 40 años.

Los casos de este trabajo correspondían a mujeres jóvenes con enfermedad aguda cuyos parámetros clínicos se ajustaban

perfectamente al diagnóstico de hepatitis fulminante, con comprobación histológica de necrosis hepática en el primero y el tercero. En estas pacientes los marcadores para hepatitis fueron negativos. En el primer caso el diagnóstico más probable por exclusión, pues no había historia de drogas, parece ser virus no A no B. En el segundo hubo el antecedente de ingestión de metil dopa como posible responsable del cuadro. En los dos casos estudiados anatomopatológicamente se descartó además hepatitis por herpes simple.

SUMMARY

Three cases of fulminant hepatitis in women are presented, two of which died. In two of them there was a history of medications. A review of the literature was done, analyzing the different causes and clinical picture of this form of hepatitis.

REFERENCIAS

- Gerber, M.A. & Thung, S.N.: Viral hepatitis. Pathology. Pp. 2825-2855. **Bockus clinical gastroenterology**, W.B. Saunders, 1985, Philadelphia.
- Ritt, D.J., Whelan, G., Werner, D.J., Eigenbrodt, E.H., Schenker, S. & Combes, B.: Acute hepatic necrosis with stupor or coma. An analysis of thirty one patients. **Medicine**, 1969, **48**: 151-172.
- Goerty, J. & Williams, R.: Histological appearance of fulminant hepatic failure. **Digestion**, 1973, **8**: 68-79.
- Sherlock, S.: **Diseases of liver and biliary system**. Blackwell Scientific publications, 6th ed, 1981, Oxford.
- Sesión clínico patológica: Insuficiencia hepática fulminante en un varón de 21 años. **Am J Med** (ed. castellano), 1984, **19**: 304-309.
- Rakela, J., Lange, S.M., Ludwig, J. & Baldus, W.P.: Fulminant hepatitis. Mayo Clinic experience with 34 cases. **Mayo Clin Proc**, 1985, **60**: 289-292.
- Mosley, J.W.: Acute hepatic failure study group: comparison of fulminant type B and non-B hepatitis. **Gastroenterology**, 1978, **74**: 1164.
- Karvountzis, G.G., Redeker, A.G. & Peters, R.L.: Long term follow-up studies of patients surviving fulminant viral hepatitis. **Gastroenterology**, 1974, **67**: 870-877.
- Bloomer, J.R., Waldman, T.A., McIntire, K.R. & Klatskin, G.: Relationship of serum alpha-fetoprotein to severity and duration of illness in patients with viral hepatitis. **Gastroenterology**, 1975, **68**: 342-350.
- Tabor, E. Gerety, R.J., Hoofnagle, J.H. & Barker, L.F.: Immune response in fulminant viral hepatitis type B. **Gastroenterology**, 1976, **71**: 635-640.
- Horney, J.T. & Galambos, J.T.: The liver during and after fulminant hepatitis. **Gastroenterology**, 1977, **73**: 639-645.
- Editorial **Mayo Clin Proc**, 1985, **60**: 348-349.
- Bell, H.: Cardiac manifestations of viral hepatitis. **JAMA**, 1971, **218**: 387-391.
- Nagaratnam, N., De Silva, D.P.K.N. & Gunawardene, K.R.W.: Myocardial involvement in infectious hepatitis. **Postgrad Med J**, 1971, **47**: 785-788.
- Miller, A.B. & Waggoner, D.M.: Cardiac disease, hepatic disease, and hepatitis B antigen. **Ann Intern Med**, 1973, **79**, 276.
- Adler, R., Takahashi, M. & Wright, H.T.: Acute pericarditis associated with hepatitis B infection. **Pediatrics**, 1978, **61**: 716-719.
- Hoofnagle, J.H.: Acute viral hepatitis: Clinical features, laboratory findings and treatment. Pp. 2856-2901. **Bockus clinical gastroenterology**, W.B. Saunders, 1985, Philadelphia.
- Bloomer, J.R., Waldman, T.A., McIntire, K.R. & Klatskin, G.: Serum alpha-fetoprotein in patients with massive hepatic necrosis. **Gastroenterology**, 1977, **72**: 479-482.
- Tallman, J.F., Paul, S.M., Skolnick, P. & Gallagher, D.W.: Receptors for the age of anxiety. Pharmacology of the benzodiazepines. **Science**, 1980, **207**: 274-281.
- Lebrec, D., Novel, O., Bernuan, J., Rneff, B. & Behamon, J.P.: Portal hypertension in fulminant viral hepatitis. **Gut**, 1980, **21**: 962-964.
- Hillenbrand, O., Parbhoo, S.P., Jedrychowski, A., et al.: Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure. **Gut**, 1974, **15**: 83.
- Bernstein, L.M., Siegel, E.R. & Goldstein, C.M.: The hepatitis knowledge base. A prototype information transfer system. **Ann Intern Med**, 1980, **93**: 165-222.

23. Trepo, C.G., Robert, D., Motin, J., Trepo, M., Spetjian, M. & Prince, A.M.: Hepatitis B antigen (HBsAg) and/or antibodies (anti HBs and anti HBc) in fulminant hepatitis. Pathogenic and prognostic significance. **Gut**, 1976, **17**: 10-13.
24. De la Monte, S.M., Hutchins, G.M. & Moore, G.M.: Factores de riesgo en la aparición de complicaciones letales debida a la infección por el virus de la hepatitis B en el hombre. **Am J Med**, 1984, **77**: 482-488.
25. Moestrup, t., Hansson, B.G., Widell, A. & Nordenfelt, E.: Clinical aspects of delta infection. **Br Med J**, 1983, **286**: 87-90.
26. Govindarajan, S., Chin, K.P., Redeker, A.G. & Peters, R.L.: Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. **Gastroenterology**, 1984, **86**: 1417-1420.
27. Rosina, F., Saracco, G. & Rizzetto, M.: Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus: a multicenter study. **N Engl J Med**, 1985, **312**: 1488-1491.
28. Nishioka, N.S. & Dienstag, J.L.: Delta hepatitis: A new scourge? **N Engl J Med**, 1985, **312**, 1515-1516.
29. Rizzetto, M: The delta agent. **Hepatology**, 1983, **3**: 729-737.
30. Piazza, M., Guadagnino, V., Orlando, R. & Piccioto, L.: Acute B viral hepatitis becomes fulminant after infection with hepatitis A virus. **Br Med J**, 1982, **284**: 1913-1914.
31. Villa, E., Barchi, T., Grisendi, A., Bellentani, S. & Rubbiani, L.: Susceptibility of chronic symptomless HBs Ag carriers to ethanol-induced hepatic damage. **Lancet**, 1982, **2**: 1243-1248.
32. Friedman, L.S. & Wands, J.R.: Non-A, non-B hepatitis. Pp. 97-115, en **Update L.V. Harrison's principles of internal medicine**, 1984, Mc Graw-Hill Book, New York.
33. Fallon, H.J.: Enfermedades hepáticas. Pp. 317 ss, en **Complicaciones médicas durante el embarazo**. Burrow, G., N. Ferris, T.F. 2a. Ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 1984.
34. Kaplan M.: Acute fatty liver of pregnancy. **N Engl J Med**, 1985, **6**: 367-370.
35. Hou, S.H., Levin, S., Ahola, S., Lister, J. et al.: Acute fatty liver of pregnancy. **Dig Dis Sci**, 1984, **29**: 449-452.
36. Ebert, E.C., Sun, E.A., Wright, S.H. et al.: Does early diagnosis and delivery in acute fatty liver of pregnancy lead to improvement in maternal and infant survival? **Dig Dis Sci**, 1984, **29**: 453-455.
37. Luna, L.G. (ed) **Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology**, 3rd ed. New York, McGraw-Hill. 1968.
38. Czernobilsky, B. & Bergnes, M.A.: Acute fatty metamorphosis of the liver in pregnancy with associated liver cell necrosis. **Obstet Gynecol**, 1965, **26**: 792-798.
39. Riely, C.A.: Acute fatty liver of pregnancy. **Dig Dis Sci**, 1984, **29**: 456-457.
40. Haemmerli, U.P.: Jaundice during pregnancy. Pp. 1023-1036, in Schiff, L. (ed): **Diseases of the liver**. J. B. Lippincott, 1972, Philadelphia.
41. Pockros, P.J., Peters, R.L. & Reynolds, T.B.: Idiopathic fatty liver of pregnancy. Findings in ten cases. **Medicine**, 1984, **63**: 1-11.
42. Duma, R.J., Dowling, E.A., Alexander, H.C., Sibrans, S.D. & Dempsem, H.: Acute fatty liver of pregnancy. Report of a surviving patient with serial liver biopsies. **Ann Intern Med**, 1965, **63**: 851-858.
43. Burroughs, A.K., Seong, N.H., Dojcinov, D.M., Scheuer, P.J. & Sherlock, S.V.P.: Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. **Q J Med**, 1982, **204**: 481-497.

