

ARTÍCULO
ORIGINALDr. Montijo-Barrios E¹Dr. García-López R²Dr. Cervantes-Bustamante R³Dr. Ramírez-Mayans J⁴Dr. Mata-Rivera N⁵Dr. Zárate-Mondragón F⁶Dr. García-Campos M⁷

1 Medico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría.

2 Medico Egresado de Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría.

3 Jefe del servicio del Instituto Nacional de Pediatría.

4 Director Medico Instituto Nacional de Pediatría.

5 Medico Adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría.

6 Medico Adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría.

7 Medico Adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría.

Etiología de hepatitis fulminante
en niños

RESUMEN

Introducción. La hepatitis fulminante es una falla aguda de la función hepática caracterizada por tiempos de coagulación prolongados que pueden presentar o no encefalopatía. En países en vías de desarrollo la causa más frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa, y dentro de ella el virus de hepatitis A, sin olvidar la toxicidad por medicamentos.

Objetivo. Describir los factores etiológicos asociados con hepatitis fulminante en niños en el Instituto Nacional de Pediatría.

Método. Observacional, retrospectivo y descriptivo en 30 pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante de enero de 1998 a mayo de 2004, en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud. De la historia clínica se revisó edad, género, ingesta de medicamentos y sustancias tóxicas. Del laboratorio se consideraron las pruebas de función hepática (PFH), tiempo de protrombina (TP), tamiz metabólico ampliado y hemocultivo para bacterias y hongos, así como perfiles virales e inmunológicos.

Resultados. La edad media fue de 4.4 años (2 meses - 16 años); 17 de género femenino, 13 masculinos. Todos presentaron encefalopatía hepática y TP menor de 50%. Los agentes etiológicos más frecuentemente asociados fueron: virus de hepatitis A en 12 casos (40%), autoinmune en 4 (13.3%), sepsis por bacterias en 3 (10%), asociado a errores del metabolismo en 2 (6.6%), otros virus en 5 (16.6%), asociado a intoxicación con paracetamol en 1 (3.3%), y 4 fueron idiopáticas (13.3%).

Discusión. En nuestro medio el VHA se mantiene como la causa más frecuente de hepatitis fulminante; sin embargo, no hay que olvidar la etiología autoinmune y las enfermedades metabólicas.

Palabras clave: hepatitis fulminante, falla hepática, hepatitis autoinmune.

ABSTRACT

Background. Fulminant hepatitis is a liver acute failure, with or without encephalopathy and retarded coagulation secondary to systemic effects from toxins. The most common etiology of hepatitis in children is infection with virus A (in endemic countries) and drugs as acetaminophen.

Objective. To describe the etiology of patients with liver failure in Mexican children from Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Methods. An observational, descriptive and retrospective study was performed. Patients with liver failure criteria, attended at INP in Mexico City from January 1998 to May 2004 were included. Clinical (age, gender, medication, toxic substances), biochemical (liver function test), culture blood, IgM for HAV, HBV, HCV, CMV, parvovirus B19, EBV and antibodies for SMA, ANA, LKM 1 and metabolic test were reviewed.

Results. 30 patients were included. The mean age was 4.4 years (2 months - 16 years). 17 were female and 13 were male. All patients had encephalopathy and protrombin time lower than 50%. Most common etiologic agents were: IgM HAV in 12 patients (40%), 4 (13.3%) had autoimmune hepatitis, bacteria were implicated in 3 cases (10%). 2 (6.6%) were associated with inborn metabolism disorders, in 5 (16.6%) other viruses were found and finally acetaminophen ingestion was in 1 (3.3%); 4 (13.3%) were idiopathic.

Conclusion. The most common etiology in Mexican children with fulminant hepatitis was VHA infection; nevertheless, autoimmune hepatitis and metabolic disorders should be considered.

Key words: fulminant hepatitis, hepatic failure, autoimmune hepatitis.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis fulminante es una falla aguda de la función hepática caracterizada por tiempos de coagulación prolongados (tiempo de protrombina >17 segundos o <50%), con o sin encefalopatía.¹⁻³ La forma de presentación de este tipo de hepatitis en niños difiere de la hepatitis que se presenta en el adulto, sobre todo en relación con la encefalopatía hepática, debido a que los grados de la misma en los niños no pueden ser clínicamente bien definidos, de ahí la importancia que tienen las alteraciones en los tiempos de coagulación.³⁻⁴ Esta patología tiene una mortalidad que varía de 40 a 80% en la población general.^{2,4}

En Estados Unidos tiene una incidencia de hasta 2,000 casos anuales en la población en general;¹⁻³ sin embargo, en México se desconoce su incidencia.

Las manifestaciones clínicas dependen de las consecuencias metabólicas de la falla hepática, de los efectos sistémicos ocasionados por las sustancias tóxicas formadas por el hígado necrótico y la capacidad de regeneración de éste.⁵ Este aspecto es de gran importancia ya que en estudios multivariados⁶⁻⁷ se describe a la etiología, al tiempo de isquemia hepática y a las complicaciones neurológicas como principales factores de riesgo para morbi-mortalidad.

La etiología varía de acuerdo con la edad y localización geográfica;^{6,8-9} en niños de países en vías de desarrollo la causa más frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa y, dentro de ella, el virus de hepatitis A.¹⁰⁻¹³ Mientras que en países desarrollados como Estados Unidos,¹⁴⁻¹⁶ Francia⁷ e Inglaterra,¹⁷ la etiología más frecuente es la intoxicación por acetaminofén.

El objetivo de este estudio es describir los factores etiológicos asociados con hepatitis fulminante en la población de niños que acuden al Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en pacientes con diagnóstico de hepatitis fulminante (tiempo de protrombina menor de 50% y cualquier grado de encefalopatía), en el periodo comprendido entre enero de 1998 y mayo de 2004, en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, S.S., México.

De la historia clínica se consideró edad, género, ingesta de medicamentos y/o sustancias tóxicas y grado de encefalopatía (cuadro de encefalopatía). A todos los pacientes se les realizaron pruebas de función hepática (PFH), tiempo de protrombina (TP), tamiz metabólico ampliado en orina y sangre (lacta-

to, piruvato, alfa fetoproteína, succinilacetona, cromatografía de aminoácidos, ácido orótico, galactosuria, fructosuria y niveles de cobre); hemocultivo para bacterias y hongos, perfil viral con ac IgM HAV; HbsAg, HbeAg, anticuerpo anti-Hbe, anti-HBc IgM y anti-HBs y ac HCV, ac IgM para citomegalovirus, parvovirus B12 y Epstein-Barr virus; inmunológicos (anticuerpos antimúsculo liso –SMA–, anticuerpos anti-nucleares –ANA–, anticuerpos antimicrosomales LKM1). Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

La edad media de los 30 pacientes estudiados fue de 4.4 años (2 meses - 16 años); en relación con el género, 17 fueron femeninos y 13 masculinos. Sesenta por ciento de la población tenía al momento del diagnóstico menos de 2 años de edad. Los agentes etiológicos asociados con hepatitis fulminante se muestran en la Tabla 1.

Todos tuvieron pruebas de función hepática alteradas, con TP menor de 50% y encefalopatía hepática con la siguiente distribución: grado I: 13 pacientes (43.3%); grado II: 8 (26.6%); grado III: 5 (16.8%), y grado IV: 4 (13.3%).

De ellos, 19 pacientes se encuentran con vida al final del estudio (63.3%, 9 femeninos y 10 masculinos); 15 con recuperación completa y 4 continúan en tratamiento con diagnóstico de hepatitis autoinmune con evolución satisfactoria. Los 11 restantes fallecieron durante el internamiento.

Tabla 1. Factores etiológicos asociados a hepatitis fulminante en niños

ETIOLOGÍA	NÚM.	%
VIRAL	16	53.3
Ac IgM VHA	12	
IgM Citomegalovirus	2	
HBs Ag, HBe Ag y Anti HBs E	1	
IgM Epstein-Barr	1	
AUTOINMUNE	4	13.3
Ac SMA y ANA	2	
Ac antimicrosomales LKM	2	
IDIOPÁTICA	4	13.3
BACTERIANA	3	10
<i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>		
METABÓLICO	2	6.6
Enfermedad de Wilson	1	
Galactosemia	1	
MEDICAMENTOS	1	3.5
Paracetamol – 200mg/kg/dosis		

DISCUSIÓN

De los 30 niños estudiados la edad promedio fue de 4.4 años, con un pico de incidencia mayor en menores de dos años, lo que concuerda con lo publicado por Squirew,¹⁷ quien en una serie de 139 niños, encontró dos picos de incidencia: lactantes menores y adolescentes.

El género femenino fue el afectado con mayor frecuencia, lo que está de acuerdo con lo referido por otros autores.^{1,17}

El virus de la hepatitis A fue el agente etiológico asociado con mayor frecuencia, con 12 casos (40%), lo que está de acuerdo con lo publicado en países en vías de desarrollo, tales como Argentina,¹⁰ Turquía,¹¹ India¹² y Brasil,¹³ en donde este virus es endémico; y contrasta con lo referido en países como Inglaterra,¹⁸ Estados Unidos¹⁵⁻¹⁶ y Francia,⁷ en donde la causa más frecuente es la intoxicación por acetaminofén.

Llama la atención que en 4 casos (13.3%) la causa fue hepatitis autoinmune de presentación fulminante, a los cuales se les efectuó un diagnóstico temprano y por lo tanto un manejo adecuado con base en prednisona y azatioprina, con una evolución clínica, bioquímica e histológica satisfactoria. Estos hallazgos van de acuerdo con lo publicado por Squirew,¹⁷ quien encontró una frecuencia de 5%, y contrasta con lo reportado por otros autores en donde se describe a la hepatitis autoinmune como de presentación crónica con y sin cirrosis.¹⁸⁻¹⁹ Sin embargo, Ferreiro y cols.,²⁰ en una serie de 36 casos de hepatitis autoinmune, encontró la presentación fulminante en 22.7%.

Las causas metabólicas se presentaron en 2 pacientes (6.6%), lo cual es muy similar a lo publicado por Squirew,¹⁷ quien reportó una frecuencia de 7%.

La supervivencia en este estudio fue de 63.3% (19 pacientes), lo cual no va de acuerdo con lo publicado por otros autores en países en vías de desarrollo, en donde la misma no es mayor a 50% de los casos;¹¹ sin embargo, contrasta con lo reportado en países como Estados Unidos,¹⁷ donde la sobrevida es de hasta 79%.

Llama la atención que sólo en un caso (3.3%) la hepatitis fulminante estuvo asociada con intoxicación por acetaminofén, mientras que en países como Estados Unidos, Inglaterra y Francia esta asociación ocupa el primer lugar.^{7,14-16}

A pesar de que la hepatitis fulminante no es un padecimiento muy común, las complicaciones y la alta mortalidad nos obligan a efectuar diagnósticos tempranos y tratamientos adecuados.

CONCLUSIÓN

En nuestro medio, el virus de hepatitis A continúa siendo la causa más frecuentemente de asociación con hepatitis fulminante; sin embargo, no hay que olvidar la etiología autoinmune y las enfermedades metabólicas, ya que ambas son más frecuentes de lo que se piensa.

En todo paciente con hepatitis fulminante se debe efectuar un estudio completo de causas infecciosas, inmunológicas, metabólicas y tóxicas.

REFERENCIAS

1. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.
2. Lee WM. Medical progress: acute liver failure. *N Engl J Med*. 1993;329(25):1862-72.
3. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet*. 1993;342:252.
4. Burdelski M. Liver transplantation in children. *Acta Paediatr*. 1994;83(Suppl):S27-30.
5. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure and prognostic criteria in acute liver failure. *Sem Liver Dis*. 2003;23(3):203-15.
6. Vinholt -Schjødt F, Lee WM. Fulminant liver disease. *Clin Liver Dis*. 2003;7(2):160-78.
7. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Frédéric SB, Jacquemin E, DeVictor D. Acute liver failure in infancy: A 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Ped*. 2001;139(6):324-32.
8. Acharya SK, Dasara H, Kumer TL, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause and early predictors of outcome. *Hepatology*. 1996;23(6):1448-55.
9. Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2000;70:152-7.
10. Trigo PL, Lendiere JC, Braslavsky GA, Romero MC, Cejas NG, Inventarza OC. Etiology and outcome of 83 patients with fulminant hepatic failure in adults. Experience of an Argentinian liver transplant unit. *Hepatology*. 2001;34:A657.
11. Aydođdu S. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome. *J Trop Pediatr*. 2003;49(6):367-70.
12. Chadha MS. Comparison of etiology of sporadic acute and fulminant viral hepatitis in hospitalized patients in Pune, India during 1978-81 and 1994-97. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22(1):11-5.
13. Moreira-Silva SF, Fraucer DO, Almedia AC. Fulminant Hepatitis in Brazilian patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):483-6.
14. Schiodt FV, Atillasoy E, Shaki O, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(1):29-34.
15. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Sem Liver Dis* 1996;16:343-8.
16. Ostapowicz G, Fontana RJ, Shjødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):947-54.
17. Benhamou J-P. Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. In: Williams R, Hughes RD, editors. *Acute liver failure. Improved understanding and better therapy*. London, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, 1991, pp. 6-10.
18. Squirew RH, Sokol RJ, Shneider BI. Encephalopathy (EN) at presentation predicts outcome for children with acute liver failure. *Hepatology*. 2002;36:167.
19. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):243-48.
20. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Sem Liver Dis*. 2002;22(4):317-24.
21. Ferreiro MA, Cervantes BR, Ramírez Mayans JA, Zárate MF, Mata RN, Soria GB. Hepatitis Autoimmune, experiencia de 10 años en el INP (reporte preliminar). *Rev Enf Infec Pediatr*. 2002;61:30-6.