

# Tratamiento de la Hepatitis Fulminante mediante Hemoperfusión

*Quiroga, L.\*; Junquera, E.\*\*; Fanlo, B.\*\*\*;  
Navarro, J.\*; Fuentes, A.\*\*; Fernández, J.\*\*\*;  
Pastor, J.\*; Navarro, M.\*\*; Gomis, M.\*\*\**

## RESUMEN

Se presenta un caso de Hepatitis Fulminante (HF), tratado con éxito mediante Hemoperfusión (HP) con resinas, pese a lo avanzado de su situación clínica (Encefalopatía grado IV).

## CASO CLINICO

Varón de 19 años, sin antecedentes patológicos de interés que ingresa por presentar astenia intensa, náuseas y vómitos, junto con orinas colúricas y heces hipocólicas, de cinco días de evolución.

La exploración física evidenció como signos a resaltar: ictericia en piel y mucosas, hepatomegalia de unos tres centímetros, ligeramente dolorosa a la palpación. Resto de la exploración normal.

En la analítica general destacó: GOT 840 UI; GPT 3610 UI; Bilirrubina

\*Comandante Médico; \*\*Capitán Médico; \*\*\*Teniente Médico; Servicio de Nefrología.

\*Comandante Médico; \*\*Capitán Médico; \*\*\*Médico Civil; Servicio de Medicina Intensiva.

\*Comandante Médico; \*\*Capitán Médico; Servicio de Enfermedades Infecciosas. Cirugía Cardíaca. Hospital Militar Central «Gómez Ulla».

## INTRODUCCION

*La Hemoperfusión (HP) es un procedimiento de depuración sanguínea, basado en la capacidad adsorbente de resinas y carbón sobre tóxicos endógenos y exógenos.*

*El índice de supervivencia de HF con tratamiento convencional es de 14% según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Mediante HP se ha conseguido supervivencias de 67% iniciándose esta en Coma grado III y 24% en Coma grado IV (1).*

na 10 mg/100 ml. Radiología de tórax y abdomen sin anormalidades.

Al día siguiente de su ingreso el paciente se encontró somnoliento y desorientado, situación que se fue agravando progresivamente, cayendo el enfermo en un estado de estupor alternando con fases de agitación. Se le practicó una analítica de urgencia cuyos valores más destacados fueron: Glucosa 60 mg/100 ml.; Urea 9 mg/100 ml.; GOT 4400 UI; GPT 7100 UI; FAL 574 UI; GammaGT 222 UI; Bilirrubina 12,58 mg/100 ml.; Amoniaco en sangre 157 microgr/100 ml. Coagulación: tiempo de protrombina: 29%; tiempo de trombina: 17'' (C=12''); Cefalina: 85'' (C=28); Fibrinógeno menos de 100 mg.; PDF positivos a más de 40 microgr. Gasometría: pH 7,369; pCO<sub>2</sub> 29,4; pO<sub>2</sub> 72; HCO<sub>3</sub> 15,5; EB-7,5 m Eq/l. Rastreo de tóxicos en orina negativos.

El paciente fue trasladado a la UCI donde su estado se fue agravando, presentando en el plazo de pocas horas movimientos de descerebración y respiración periódica; el EEG puso de

manifiesto signos de intensa afectación cerebral difusa con aparición de ondas trifásicas (Fig. 1). Se le sometió a dos sesiones de HP encontrándose al término de éstas obnubilado, pero respondiendo a órdenes sencillas y a la estimulación dolorosa. A partir de este momento se le instauró el tratamiento convencional de encefalopatía hepática persistiendo la evolución favorable, siendo dado de alta de la UCI con unos valores analíticos de GOT 130 UI; GPT 568 UI; Bilirrubina 4,9 mg/100 ml. Estado de coagulación normal. EEG: signos de discreta afectación difusa cortical (Fig. 2). Es de destacar que durante su estancia en la UCI desapareció la palpación hepática, volviendo a aparecer posteriormente.

De nuevo en el Servicio de Enfermedades Infecciosas continuó la evolución hacia la mejora siendo dado de alta hospitalaria un mes después de su ingreso con el diagnóstico de Hepatitis Vírica HBsAg positivo, anti HBs negativo; Hepatitis Fulminante; Encefalopatía hepática. En los últimos con-

A lo largo del circuito se adaptaron sobre sus respectivas cámaras de presión tres manómetros (antes del cartucho, entre éste y el filtro de lana y después de éste respectivamente) para el control de la permeabilidad del sistema de forma constante.

#### TECNICA DE HEMOPERFUSION

El acceso vascular utilizado fue la cateterización de la vena femoral según técnica de Shaldon, empleando catéteres independientes de entrada y salida.

Tras el lavado de todo el sistema con dos litros de suero salino al 0,9% con 5000 UI de heparina sódica por litro se procedió a iniciar dos sesiones de hemoperfusión de 8 y 3 horas de duración respectivamente separadas por un intervalo de 16 horas, siendo la favorable evolución neurológica del paciente (Coma IV-Coma I-II y Coma I-II-Consciencia, respectivamente) la circunstancias que condicionó el término de las mismas.

Se realizó heparinización discontinua, con dosis iniciales de 8000 UI de heparina sódica y fueron obtenidos seriamente Tiempos de Coagulación que se mantuvieron, en la línea venosa, sobre los 20 minutos. Igualmente se realizaron recuentos de plaquetas observándose importante descenso de las mismas (250.000-65.000 y 70.000-38.000/mm<sup>3</sup> respectivamente) que obligó a la administración de concen-

trados de plaquetas al término de las sesiones, siendo cinco días después las cifras obtenidas de 260.000/mm<sup>3</sup>.

El flujo sanguíneo utilizado fue de 200 ml/min. constantemente a lo largo de las dos sesiones.

#### DISCUSION Y COMENTARIOS

La Hepatitis Virica Fulminante es poco frecuente, oscilando entre el 1% y el 3% del total de ingresos por infección hepática vírica aguda.

Distintos virus pueden hacerse partícipes, entre ellos el Citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el virus del Herpes Simple. No obstante, el término HF va generalmente unido a los hepatotropos primarios: VHA, VHB, y «no A no B».

Hasta ahora la mejor definición es la utilizada por el «Fulminant Hepatic Failure Surveillance Study» (Trey y Davidson. 1970. Boston. EE.UU.): La Insuficiencia Hepática Fulminante es un síndrome clínico secundario a necrosis masiva de los hepatocitos o después de cualquier otra causa de defecación aguda y grave de la función hepática. Se caracteriza por la aparición súbita de alteraciones mentales progresivas y graves que comienzan por confusión, avanzando rápidamente hasta el estupor y coma. La ictericia aparece y aumenta con rapidez. Los niveles séricos de enzimas están muy elevados y el tiempo de protombina considerablemente prolongado. Los signos de encefalopatía suelen aparecer en el transcurso de los primeros días después del inicio, y la evolución total de la enfermedad desde el primer síntoma hasta la muerte, puede ser menos de una semana. Con menor frecuencia, los pacientes permanecen ictericos durante días y semanas, antes de que se presenten signos neurológicos. En esta definición se incluyen sólo aquellos en quienes aparecen los signos de Insuficiencia Hepática Fulminante en el transcurso de ocho semanas a partir del comienzo de la enfermedad y en quienes no han existido evidencias previas de enfermedad hepáticas.

El porqué una Hepatitis tiene una evolución fulminante es todavía hoy una pregunta sin respuesta, no explicándose el desarrollo de un portador crónico en unos y en otros de un fracaso agudo, sugiriendo que el pronóstico de una infección por el VHB está influido más por el factor propio del huésped que por la cantidad (2), virulencia (3) o cepa (4).

troles practicados los valores fueron: GOT 22 UI; GPT 36 UI; FAL 159 UI; GammaGT 125 UI; Bilirrubina 1,72 mg/100 ml. EEG sin anormalidades patológicas (Fig. 3).

#### MATERIAL Y METODO

Se utilizó un sistema de Hemoperfusión (XR-004 Hemoperfusión System, Extracorporal) consistente básicamente en un envase cilíndrico (cartucho) de policarbonato, conteniendo aproximadamente 650 g. de resina Amberlita XAD-4 en agua estéril. La resina Amberlita XAD-4 es un copolímero de poliestireno y divinilbenceno, adsorbente no iónico en forma de blancas microesferas insolubles de un diámetro aproximado de 300-450 micras.

La línea venosa presenta un filtro de lana (Dacron) para atrapamiento de posibles partículas de resinas que pudieran desprenderse.

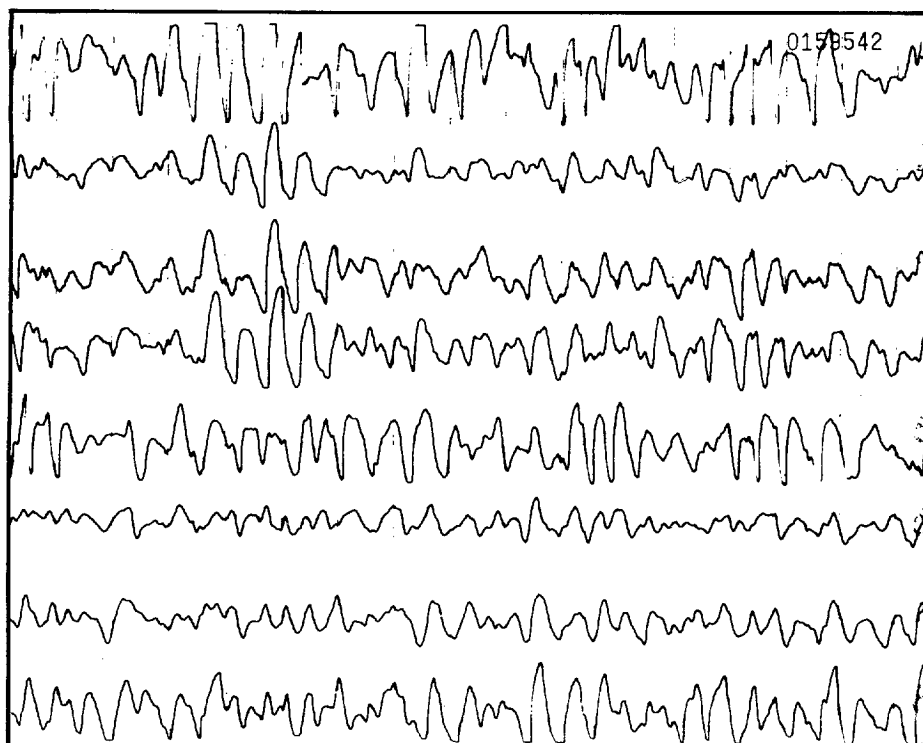


Figura 1

ciclo de la Urea, ingesta de tóxicos.

De gran dificultad es determinar el momento preciso en el cual aparece edema cerebral, situación clínica que suele ser terminal en estos pacientes (8). Fácilmente cursa sin papiledema, siendo poco frecuente la bradicardia y la hipotensión. A menudo el primer signo es el súbito paro respiratorio, con midriasis y falta de reflejos en el territorio del tronco cerebral, lo cual indica una probable herniación tentorial.

En segundo lugar diatesis hemorrágica, el tiempo de protrombina está bastante prolongado y disminuida la concentración de fibrinógeno, implicándose en ello la síntesis hepática y la CID. Esta última responsable del consumo de plaquetas y factores, con aumento de los PDF por fibrinólisis secundaria. Fenómenos todos ellos presentes en nuestro enfermo.

En tercer lugar insuficiencia renal desarrollada en casi el 50% de los enfermos durante su evolución. En la mitad de los casos sin afectación tubular, considerándose como un cuadro funcional. Posiblemente vaya en relación con la falta de filtración hepática de las endotoxinas procedentes de la pared de los gérmenes intestinales Gram (-). Con el test de Limulus, Wilkinson ha confirmado la endotoxina en 14 de 22 enfermos (9). La forma en que las endotoxinas provocan la insuficiencia renal es probablemente por vasoconstricción o por depósito de fibrina en los capilares glomerulares o

peritubulares. Nuestro enfermo se mantuvo dentro de unos límites aceptables de función renal.

Desde el punto de vista analítico las aminotransferasas (Transaminasas) alcanzan valores elevados. Su disminución no siempre indicarían mejoría hepática ya que puede ser signo de agotamiento de parénquima. La bilirrubina suele aumentar a expensas de ambas fracciones; fosfatasa alcalina y GammaGT permanecen elevadas. Junto a esto, hipoglucemia intensa; hipocaliemia precoz e hiponatremia más tardía; disminución de la urea; elevación de la amoniemia; elevación de la lactacidemia en relación al daño tisular. Alteraciones comparables con las de nuestro caso.

## TRATAMIENTO CON HEMOPERFUSION

Como resultado de los trabajos de Schreiner, Rosebaum y Chang durante los últimos veinticinco años, la hemoperfusión (HP) es actualmente un procedimiento válido en clínica, una vez superados los primitivos inconvenientes que especialmente consistían en pérdida significativa de plaquetas y embolización por partículas de carbón.

Siguiendo el principio de las células artificiales desarrollado por Chang (10), que fundamentalmente consiste en envolver materiales biológicamente activos por medio de membranas ul-

Hay suficientes pruebas de la falta de citopatogenicidad directa del VHB y de que la lesión es el resultado de mecanismos inmunitarios (5,6) disminuyendo el tiempo medio de antigemia en la evolución fulminante. En apoyo del concepto anterior se ha comprobado IHF al suprimir el tratamiento inmunosupresor en tres pacientes con enfermedad maligna, que adquirieron una infección por el VHB posteriormente (7).

En la clínica la incidencia de encefalopatía es de la máxima importancia. Evolucionando en cuatro grados.

I. *Euforia. A veces depresión. Leve confusión. Trastorno del lenguaje y del ritmo del sueño.*

II. *Acentuación del grado I. Somnolencia. Alteración del comportamiento.*

III. *Permanece dormido, pero se le puede despertar. Lenguaje incoherente. La confusión es marcada.*

IV. *No se le puede despertar. Suele faltar respuesta a estímulo doloroso. La hiperventilación es frecuente. Midriasis. Reflejos luminosos enlentecidos. Posible actitud de descerebración y decorticación.*

Los EEG muestran al inicio enlentecimiento del ritmo Alfa y a medida que aumenta la somnolencia se sustituyen por una actividad Theta de menor frecuencia. Al profundizar el coma aparecen ondas Delta de mayor amplitud y ondas trifásicas características. En el estadio preterminal disminuye la amplitud de las ondas; finalmente el EEG se hace isoelectrico. En nuestro caso, el enfermo fue avanzando hasta la situación de Coma grado IV asociado a ondas trifásicas típicas en el EEG.

En esta situación descartamos otras causas de encefalopatías no hepáticas que pueden estar presentes en estos enfermos: hipoglucemia, mixedema, hipoxia, hipercapnia, hematoma subdural, procesos crónicos orgánicos cerebrales, trastornos enzimáticos en el

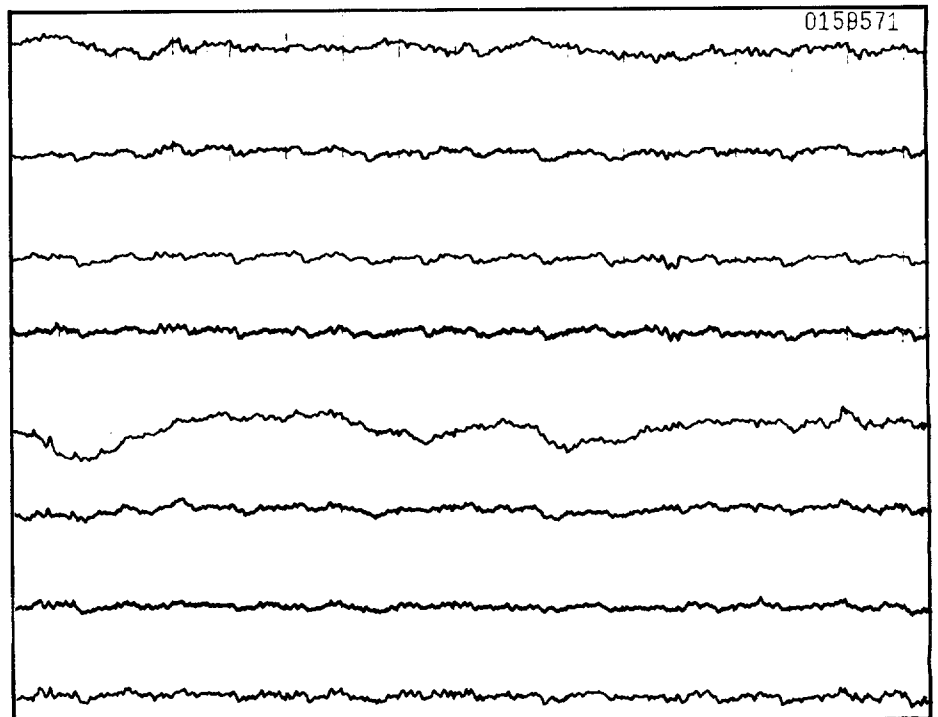


Figura 2

trafinas ( $0,02-0,05 \leq m$  de espesor) de dimensiones celulares, fue posible la microencapsulación de partículas de carbón, para prevenir la posibilidad de embolización y su revestimiento con albúmina o albúmina colodion para aumentar su biocompatibilidad.

Rosembaum (11) inició la utilización clínica de columnas de resinas aromáticas, no iónicas (amberlita XD 4) que adsorben particularmente drogas liposolubles y no tienen un efecto adsoritivo importante sobre glucosa, electrolitos, proteínas y lípidos plasmáticos.

Posteriormente se han desarrollado otros sistemas en orden a conseguir una mayor biocompatibilidad y eficacia con distintos resultados.

Las complicaciones más frecuentes en el curso de la HP actualmente son las siguientes (12): deplección de plaquetas, inducción de agregados y embolización de plaquetas, adsorción/activación de factores de la coagulación, hipotensión, hipocalcemia, hiponatremia, reacciones por pirógenos e hipoglucemia.

Dado que la HP de plasma rico en plaquetas, en lugar de sangre total, produce sólo pequeñas caídas en el número de plaquetas; es posible que el adenosin difosfato de los glóbulos rojos pueda jugar un papel importante en la producción de agregación/adhesión de plaquetas a superficies artificiales en contacto directo con la sangre durante la HP (13). Con frecuencia, los enfermos con problemas hepáticos llegan a la HP con las complicaciones adicionales de trombocitopenia y déficit en los factores de coagulación; para soslayar estas complicaciones se ha recomendado la infusión de plasma fresco helado y plaquetas al finalizar cada sesión practicada a pacientes con problemas hepáticos (14). En orden a evitar las reacciones de activación plaquetaria e hipotensión, se ha utilizado la infusión de un agente protector de las plaquetas durante la HP, la prostaciclina, con buenos resultados (1). Si bien debe tenerse en cuenta que la infusión de prostaciclina tiene sus propios efectos colaterales y se desconoce el efecto

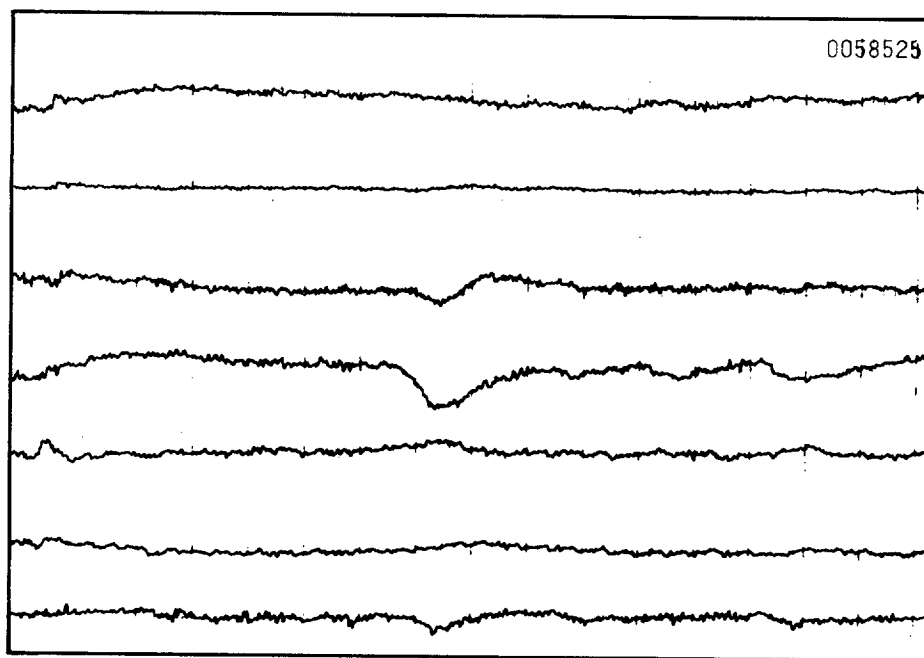


Figura 3

de ésta sobre el curso de la insuficiencia hepática fulminante (15).

Los leucocitos recuperan sus niveles normales unas horas después de la HP. La leucopenia parece ser debida al paso de la sangre por el circuito extracorpóreo más que por la influencia del adsorbente.

La incidencia de complicaciones es notablemente inferior si la HP es manejada por personal con experiencia en sistemas de circulación extracorpórea (12).

Recientemente se ha aplicado el principio de las células artificiales para la HP con resinas, obteniéndose la microencapsulación de resinas cubiertas con albúmina. Este principio también se ha aplicado a enzimas e inmunoadsorbentes de modo experimental. HP con resinas de cambio iónico se ha practicado in vitro en cetoacidosis diabética (16) y estados de hiperbilirrubinemia (17) con resultados alentadores. Mediante inmunoadsorbentes sintéticos recubiertos por albúmina colodion, es posible liberar a la sangre de anticuerpos anti-A y anti-B (18) y adsorber anticuerpos en trasplante de médula ósea (19). Se han utilizado células artificiales conteniendo tirosinasa con éxito, para descender los niveles de tirosina y fenoles en ratas en situación de coma hepático (20). Actualmente se están desarrollando células artificiales conteniendo sistemas multienzimáticos (21), que abren un amplio horizonte al uso de la HP.

En la actualidad el empleo en clínica de la HP es en casos de uremia, intoxicaciones agudas y como hepático.

En el tratamiento de la insuficiencia renal terminal no se utilizan como medida rutinaria, ya que se ha demostrado una buena capacidad de adsorción para creatinina, ácido úrico, guanidinas, indoles, fenoles y «moléculas medias», pero no para urea, agua y electrolitos (22), requiriendo para ser utilizada la combinación con hemodiálisis y/o ultrafiltración. No obstante mediante HP se ha conseguido resolución de pericarditis y mejoría del prurito, neuropatía periférica y astenia (23, 24).

Sobre la utilización de la HP en las intoxicaciones agudas existe una gran controversia; sus defensores se basan fundamentalmente en el hecho de que la mortalidad en las ingestiones de tóxicos está en relación directa con la duración del coma, y en que mediante la HP dicho tiempo queda acortado en comparación con el tratamiento conservador y hemodiálisis (25). Las indicaciones de la HP quedaron establecidas por los miembros del Simposium internacional que tuvo lugar en Haifa (Israel) en agosto de 1979 (26) en los siguientes casos: 1) intoxicación clínica severa que produzca hipoventilación, hipotermia, hipotensión y estupor; 2) concentraciones sanguíneas letales de una o más drogas potencialmente adsorbibles; 3) coma prolongado asociado con neumonitis o enfermedad pulmonar crónica severa. No parece ser válida la HP para el tratamiento de ingestiones de drogas que alcanzan grandes volúmenes de distribución con bajas tasas de transferencias intercompartimentales y de las asociadas con alteraciones severas del

equilibrio ácido-base (aspirina, metanol).

En el tratamiento del coma hepático los resultados obtenidos por diversos grupos son muy variables. Aunque no ha sido posible determinar qué toxina o toxinas son las responsables de la patogenia del coma hepático, las siguientes son capaces de provocarlo cuando son infundidas a animales de laboratorio y se han encontrado niveles anormales en pacientes en coma hepático: amonio, falsos neurotransmisores (optopamina), ácidos grasos libres, fenoles, mercaptanos y aminoácidos aromáticos; los niveles de estas toxinas descienden tras la HP. El hecho de que la hemodiálisis con dializadores de cuprofán (dialisancia 1500-5000 daltons) o acetato de celulosa (dialisancia 5000 daltons) no sea efectiva para revertir el cuadro y haya mejoría con membranas de poliacrilonitrilo (dialisancia hasta 15000 daltons) sugiere que moléculas superiores a 5000 daltons o la tasa de depuración de «moléculas medias», son importantes en la patogenia o mantenimiento de la encefalopatía hepática (27). Se ha comprobado que los resultados obtenidos son mejores cuando se inicia la HP mientras el paciente se encuentra en el estadio de encefalopatía grado III; de este modo se previene al aumento de concentraciones de sustancias tóxicas hasta niveles peligrosos.

En nuestro paciente se indicó la HP teniendo en cuenta el progresivo deterioro de su situación y clínica y la ineficacia del tratamiento estándar empleado. Su función renal era satisfactoria. Durante las sesiones de HP no presentó hipotensión; las plaquetas descendieron de forma notable, recuperándose en los días siguientes. Debido a que presentaba cifras de glucemia previamente descendidas, se le infundió suero glucosado al 20% durante las sesiones. La mejoría del enfermo fue espectacular, precisando únicamente dos sesiones de HP a pesar de haberse iniciado la primera en una situación de Coma grado IV; bien es verdad, que fue preciso mantener du-

rante ocho horas la HP para conseguir una mejoría apreciable.

El enfermo fue dado de alta asintomático. Debido a la buena capacidad regenerativa hepática, una vez superado el cuadro cabe esperar una evolución hacia la recuperación «ad inte-

grum»; otras veces, aunque raramente, conduce a la formación de pseudolóbulos separados por bandas de tejido fibroso simulando una cirrosis lobular. Por todo ello es aconsejable el estudio anatómopatológico en el seguimiento del enfermo.

## BIBLIOGRAFIA

1. GIMSON, A. E. S.: Hemoperfusión temprana de carbón en la insuficiencia hepática fulminante. *Lancet*. 2: 19-22. 1983.
2. SHULMAN, N. R.: Hepatitis associated antigen. *Am. J. Med.* 49: 669-691. 1970.
3. SHERLOCK, S.: Long incubation hepatitis. *Gut*. 13: 297-306. 1972.
4. NIELSON, J. O.: Subtypes of Australia antigen among patients and healthy carriers in Copenhagen: a relation between the subtypes and the degree of liver damage in acute viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 288: 1257. 1973.
5. TREPO, C. G.: Hepatitis B antigen (HBsAg) and/or antibodies (anti-HBs and anti-HBc) in fulminant hepatitis: pathogenic and prognostic significance. *Gut*. 17: 10-13. 1976.
6. WOOLF, I.: Enhanced production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B. *Br. Med. J.* 2: 669-671. 1976.
7. GALBRAITH, R. M.: Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*. 2: 528-530. 1975.
8. BLOCH, P.: Reversible modifications of brain neurotransmitters in experimental acute hepatic coma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 146: 551-558. 1978.
9. WILKINSON, S. P.: Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxemia in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1: 521-524. 1974.
10. CHANG, T. M. S.: Riñón artificial de microcápsula para sustituir la función renal. Importancia de la hemoperfusión adsorbente en sustitución de la función renal por diálisis. *Editorial JIMS*. 1982.
11. ROSEMBAUM, J.: Resin hemoperfusion. A new treatment for acute drug intoxication. *N. Engl. J. Med.* 184: 874. 1981.
12. GELFAND, M. C.: Hemoperfusion is indicated for severe drug overdosage en *Controversies in Nephrology*. Editado por G. Schreiner, Georgetown University, pag. 210. 1980.
13. GILCHRIST, T.: Reflections on the role of carbon haemoadsorption in therapeutic medicine. *Contr. Nephrol.* 29: 34-52. 1982.
14. GELFAND, M. C.: Hemoperfusion in toxic ingestions and hepatic encephalopathy: have the expectations been achieved? *Contr. Nephrol.* 129: 101-113. 1982.
15. CHANG, T. M. S.: Hemoperfusión temprana en la insuficiencia hepática fulminante. *Lancet*. 2: 222. 1983.
16. GIORDANO, C.: Hemoperfusion in diabetic coma. *Contr. Nephrol.* 29: 82-90. 1982.
17. MOR, L.: Bilirubin removal from a hepatic failure patient by resin hemoperfusion. *Int. J. Artif. Organs.* 4: 146-147. 1981.
18. CHANG, T. M. S.: Blood compatible coating of synthetic immunoadsorbents. *Tras. Am. Soc. Artif. Internal. Organs.* 26: 546-549. 1980.
19. CHANG, T. M. S.: Hemoperfusion in 1981. *Contr. Nephrol.* 29: 11-22. 1982.
20. SHU, C. D.: Tyrosinasa immobilized with in artificial cells for detoxification in liver failure. Preparation and in vitro studies. *Int. J. Artif. Organs.* 3: 287-291. 1980.
21. CHANG, T. M. S.: Foward on hemoperfusion and artificial cells. *Contr. Nephrol.* 29: 1-3. 1982.
22. WINCHESTER, J. F.: Potential for hemoperfusion in uremia. *Contr. Nephrol.* 29: 114-122. 1982.
23. BONOMINI, V.: Multicentric experience with combined hemodialysis hemoperfusion in chronic uremia. *Contr. Nephrol.* 29: 133-142. 1982.
24. STEFONI, S.: Use of combined hemodialysis hemoperfusion in chronic uremia. *Contr. Nephrol.* 29: 123-133. 1982.
25. MED, R. K.: Comparison of hemoperfusion and hemodialysis on the therapy of barbiturate intoxication in drugs. *Arch. Toxicol.* 31: 163. 1973.
26. BETTER, O. S.: Controlled trials of hemoperfusion for intoxication. *Ann. Intern. Med.* 91: 925. 1979.
27. STRAND, V.: Concomitant renal and hepatic failure treated by polyacrylonitrile membrana hemodialysis. *Int. J. Artif. Organs.* 4: 136. 1981.