



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 201

4 de marzo de 2010

Varón de 43 años con dolor abdominal, vómitos e ictericia

Presenta: **Dr. Micaela Villarruel**Discute: **Dr. Maximiliano Sicer**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza 3 meses previos al ingreso con coloración amarillenta de piel y mucosas, inicialmente a nivel de las escleras que posteriormente se generaliza, acompañada de orinas oscuras y heces claras.

Del mismo tiempo de evolución refiere dolor abdominal localizado en epigastrio que irradia a hipocondrio derecho, de tipo cólico, que cede parcialmente con la ingesta de ibuprofeno, acompañado de distensión abdominal.

20 días previos agrega náuseas y vómitos de tipo biliosos en número de 2-3 por día.

Por dicho cuadro consulta y se decide su internación.

Antecedentes personales:

- Serología positiva para virus hepatitis B, diagnosticado en el año 1986, para lo cual no realizó tratamiento.
- Serología positiva para virus hepatitis C, diagnosticado en el año 1986, para lo cual no realizó tratamiento.
- Ex adicto a drogas por vía parenteral desde los 14 años, abandona hace 19 años.
- Etilista de 240 gr/día desde los 30 años.
- Fumador de 10 cigarrillos/día desde los 14 años.
- Internación en el año 1992 por neumonía.
- Internación en enero de 2009 por hepatitis alcohólica en el Hospital Carrasco.

Examen Físico:

- Vigil, orientado en persona, tiempo y espacio, impresiona moderadamente enfermo.
- Signos vitales: PA: 120/100mmhg; FC: 100lat/min; FR: 16cpm; T: 36.5°C
- Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras ictericas, mucosas húmedas. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso

completo, pulsos carotídeos simétricos, sin soplos.

- Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplos, R3 ni R4.
- Aparato respiratorio: Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados
- Abdomen: Distendido, ruidos hidroaéreos conservados, blando, depresible, doloroso a la palpación profunda en forma generalizada. Hepatomegalia palpable a 5cm por debajo del reborde costal y esplenomegalia palpable a 6cm por debajo del reborde costal. Matidez de concavidad superior.
- Examen neurológico: Funciones superiores conservadas, sin foco motor ni sensitivo, signos meníngeos negativos, reflejos osteotendinosos simétricos, respuesta plantar flexora bilateral. Sin flapping, sin rueda dentada.
- Miembros: Tono, trefismo, fuerza, temperatura y pulsos conservados. Sin edemas ni adenopatías.

Exámenes complementarios:**Laboratorio:**

	Ingreso	Día 1	Día 4	Día 7
Hemoglobina (g/dL)	12	12	12	14
Hematocrito (%)	35	34	35	41
Glóbulos Blancos/mm3	4200	3920	4510	4900
Plaquetas/mm3	110.000	97.000	127.000	180.000
Glicemia (mg/dL)	80	79	72	78
Uremia (mg/dL)	15	16	22	34
Creatinemia (mg/dL)	0.8	0.8	0.8	1.1
Natremia (mEq/L)	132	139	132	135
Kaliemia (mEq/L)	2,9	3,6	3,4	4,1
Bilirrubina total (mg/dL)	29	30	32	45
ASAT (UI/L)	384	386	212	271
ALAT (UI/L)	147	145	101	144
FAL (UI/L)	444	425	380	466
GGT (UI/L)	395	378	275	268
Amilasa (UI/L)	72			106
LDH (UI/L)	387	387	315	362
Colinesterasa (UI/L)	2841			
Proteínas Totales (g/dL)	5,7	5,5		
Albúmina (g/dL)	2,8	2,7		
TP (segundos)	21	19	17	
KPTT (segundos)	40	46	39	
VES (mm/1 ^a h)	35			
pH	7,38			
pCO ₂ (mmHg)	32			
PO ₂ (mmHg)	83			
EB (mmol/L)	-4			
HCO ₃ st (mmol/L)	20			
HCO ₃ ^r (mmol/L)	19			
Saturacion Hb(%)	95.8			

Líquido ascítico: 175 elementos/mm³, Glucosa 1,06g/L, Proteínas 21g/L, albúmina 13g/L, LDH 171 UI/L

Orina completa: naranja, pH 6,5, densidad 1005, pigmentos biliares +++, urobilinas +, leucocitos escasos, células epiteliales escasos.

Radiografía de tórax de frente y perfil (ver imagen 1): Índice cardiotorácico conservado, sin imágenes pleuroparenquimatosas.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 100 lpm, AQRS:+45°; onda P 0,08", intervalo PR: 0,12 segundos, QRS 0,04 segundos, ST isonivelado, intervalo QT: 0,32 segundos.

Ecografía abdominorenal (16/02/10): Hepatomegalia de forma y contornos conservados, parénquima homogéneo, marcadamente aumentado de ecogenicidad, compatible con esteatosis, sin imagen de lesión. Esplenomegalia de 16 cm, parénquima homogéneo. Moderada ascitis en ambas fosas ilíacas e interasas. Vesícula, vía biliar, páncreas, riñón derecho e izquierdo sin particularidades.

Alfafetoproteína: 11,3 ng/mL

Cultivos

Hemocultivos 16/02/10: Negativos
Cultivo del líquido ascítico: Negativo
Urocultivo: Negativo

Serologías virales

- **HIV:** western blot negativo
- **Anticuerpos anti VHC:** reactivo
- **Anticuerpo Anti-core total VHB (HBcAc):** reactivo
- **Antígeno de superficie VHB (HBsAg):** reactivo
- **Anticuerpo Anti-core IgM VHB (HBcAc):** no reactivo
- **Anticuerpo Anti antígeno de superficie (HBsAc):** no reactivo
- **Antígeno e VHB (HBeAg):** no reactivo
- **Anticuerpo anti e VHB (HBeAc):** reactivo
- **Subpoblaciones linfocitarias:** 762 linfocitos/μL, CD4 absolutos 366/μL, CD8 absolutos 348/μL, relación CD4/CD8: 1.10

Evolución:

- Al ingreso se interpreta como probable hepatitis alcohólica, por lo que comienza con dieta hipercalórica, constatándose a los 7 días un ascenso en los valores de bilirrubina.
- Al 8° día de internación presenta signos encefalopatía hepática, por lo cual se toman cultivos y comienza tratamiento con ceftriaxona
- Se toma conducta expectante en cuanto a la instauración de corticoides.
- Actualmente continúa con tratamiento antibiótico. Se encuentra afebril, presentando un descenso progresivo de los valores de bilirrubina.

Estudios pendientes:

- Hemocultivos

- PCR VIH
- Carga viral para hepatitis B

Imágenes



Índice cardiotorácico conservado, sin imágenes pleuroparenquimatosas.

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de un hombre de 43 años con antecedentes de infección por virus hepatitis B, virus hepatitis C, etilista y ex adicto a drogas endovenosas, que ingresa por un cuadro de ictericia, dolor abdominal y vómitos. Se constata al examen físico hepatoesplenomegalia, ascitis y durante la internación presenta signos de encefalopatía, presentando en el laboratorio alteraciones compatibles con hepatitis y colestasis, interpretada como intrahepática, ya que presenta vía biliar de calibre conservado por métodos por imágenes.

Considero que estamos frente a un paciente con hepatopatía crónica descompensada. Dentro de las etiologías que pueden estar causando esta descompensación, creo que las entidades a descartar principalmente en este paciente, son la hepatitis alcohólica y las hepatitis virales.

Con respecto a la **hepatitis alcohólica**, si bien puede presentarse a cualquier edad, tiene una mayor incidencia en *etilistas* de 40 a 60 años, afectando frecuentemente a pacientes con antecedentes de consumo mayor a 100gr/día de alcohol por año.

Clínicamente el signo cardinal es la *ictericia*, pero además puede acompañarse de fiebre y descompensación de una hepatopatía de base.

En el laboratorio lo característico es el *aumento de ASAT mayor de 2 veces*, a predominio sobre la ALAT, con *aumento de bilirrubina y prolongación del TP*. Además puede hallarse neutrofilia.

Con estos criterios, en ausencia de otra causa que justifique el cuadro, se realiza el diagnóstico de hepatitis alcohólica, sin necesidad de realizar una biopsia hepática. Sin embargo la misma puede tener utilidad en el caso que se sospechen otras etiologías.

Se han desarrollado sistemas de puntuación para evaluar la severidad de esta patología. Los más utilizados son el Score de Madrey, MELD, Glasgow y Lille. Estos se calculan principalmente a partir de datos de laboratorio y han mostrado una buena correlación tanto con la mortalidad a corto plazo como con los cambios histopatológicos.

En cuanto al tratamiento, el pilar fundamental es la abstinencia alcohólica. Otro punto importante es la nutrición adecuada, ya que todo paciente con hepatitis alcohólica debe considerarse un malnutrido. La nutrición adecuada y precoz en estos pacientes disminuiría la mortalidad.

El beneficio del uso de corticoides en estos pacientes ha sido motivo de controversia, el mismo reduciría la mortalidad a corto plazo en un subgrupo de pacientes, que presentan una hepatitis alcohólica severa, definida con los sistemas de puntuación enunciados anteriormente. El tratamiento sugerido es con prednisolona 40 mg/día por 28 días. Cabe destacar que a pesar de la corticoterapia, la mortalidad es del 40% en los primeros 6 meses. Algunos autores recomiendan evaluar respuesta al tratamiento realizando el score de Lille a la semana, interrumpiendo el mismo ante un valor mayor a 0,45.

Otra alternativa es el uso de pentoxifilina. Si bien algunos estudios sugieren disminución de la mortalidad en pacientes con hepatitis severa, aún se requieren estudios con mejor diseño para aseverar este beneficio.

La indicación de trasplante es controversial. La mayoría de los centros solicitan 6 meses de abstinencia para enlistar a estos pacientes. Esto hace que la mayoría de los casos severos no puedan ser candidatos, teniendo en cuenta que la mayor tasa de mortalidad se produce en los primeros 3 meses.

En cuanto a nuestro paciente, debido al antecedente de etilismo y por presentar un cuadro de ictericia, con laboratorio y scores compatibles con hepatitis alcohólica severa, considero a este como un diagnóstico probable.

Con respecto a la **hepatitis B**, es causada por un virus de contenido ADN para el cual se han identificado 7 genotipos. Es un virus altamente infeccioso que puede transmitirse por vía sexual, parenteral o vertical.

La historia natural de la infección está determinada por la relación entre la replicación viral y la respuesta inmune. Recordemos que este no es un virus citopático, sino que el principal mecanismo patogénico está dado por la reacción inmune frente al hepatocito infectado.

La clínica presenta un amplio espectro de manifestaciones, tanto en la infección aguda como en la crónica.

La infección aguda es asintomática en el 70% de los casos. La respuesta serológica se caracteriza por la aparición en etapa pre-clínica del HbsAg (el cual

aparece en 1^o-10^o semana de infección), el HbeAg (es un marcador de replicación sintetizado a partir del precore viral) y ADN viral (marcador directo de replicación viral). En fase temprana de la etapa clínica aparece Ig M anti Hbc. La combinación de HbsAg y IgM anti Hbc posibilitan el diagnóstico de hepatitis B aguda. En la fase de recuperación, se producen las seroconversiones, apareciendo Ig anti HbsAg (la cual deja inmunidad frente al virus) y Ig anti HbeAg (asociada a disminución del ADN viral). Posteriormente se produce el switch de IgM a IgG anti Hbc.

Sólo el 5% de los pacientes con VHB adquirido en edad adulta evolucionará a la infección crónica, asociado generalmente a un factor de inmunosupresión.

La infección crónica por VHB es definida como la persistencia del HbsAg por más de 6 meses. La misma comprende 2 entidades: la de *portador* caracterizado por transaminasas normales, HbeAg negativo y ADN viral indetectable o a bajos títulos, y la de *hepatitis crónica* caracterizada por aumento de transaminasas y ADN viral elevado, pudiendo presentarse de manera asintomática, inespecífica o con exacerbaciones que asemejen un cuadro agudo. A su vez, la hepatitis crónica puede presentar HbeAg positivo o HbeAg negativo.

Esta última estaría producida por un virus que ha sufrido una mutación a nivel del precore, la cual impide la síntesis de este antígeno a pesar de existir replicación viral. Esta variante molecular se produce generalmente en pacientes con hepatopatía avanzada y suele presentar actividad necroinflamatoria fluctuante.

Es esencial poder diferenciar el estado de portador y el de hepatitis crónica con HbeAg negativo. Para esto el principal método es la determinación de la carga viral. Diversos autores proponen como punto de corte 2000 UI/mL, pero recomiendan la medición seriada debido al carácter fluctuante antes descrito.

El tratamiento tiene como objetivo disminuir la replicación viral. Dentro de los fármacos disponibles para lograr dicho objetivo se encuentra el interferon (IFN), el cual no estaría recomendado en cirróticos, inmunodeprimidos y hepatitis crónica con HbeAg negativo. Los nucleósidos análogos como la lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir, telmivudine representan un nuevo grupo de fármacos que ofrecen similar eficacia y menos efectos adversos que el IFN.

Con respecto a la infección crónica por VHB, el tratamiento no estaría recomendado en pacientes portadores o con ALAT elevada menos de 2 veces del valor normal, ya que presenta escasa eficacia. El mismo estaría indicado en pacientes con ALAT elevada más de 2 veces, con ADN viral mayor a 20000 UI/mL, y en pacientes cirróticos o con hepatitis con HbeAg negativo con ADN viral mayor a 2000 UI/mL.

Como mencioné anteriormente, una de las formas de manifestación de la hepatitis B crónica es la exacerbación. Esta se produce por una alteración en el

balance replicación viral y respuesta inmune, ya sea espontáneamente o asociada a inmunosupresión. La asociación más estudiada es en pacientes infectados sometidos a quimioterapia, y otros escenarios descriptos son el trasplante de órgano sólido, la corticoterapia y la coinfección con HIV.

Clínicamente puede ser asintomática, o más frecuentemente presentarse con ictericia y descompensación de hepatopatía, con una mortalidad del 60% según distintos reportes.

El laboratorio se caracteriza por aumento brusco de ALAT mayor a 3 veces, aunque pacientes cirróticos pueden presentar predominio de ASAT. Además, pueden presentar alfafetoproteína elevada y reaparición de IgM anti Hbc.

El tratamiento consiste en la administración de nucleósidos análogos. El más estudiado es la lamivudina, si bien existirá la intención de emplear otros más potentes para lograr efecto sobre la replicación viral más rápidamente. La disminución de la mortalidad está principalmente relacionada con el inicio precoz del tratamiento. El IFN está contraindicado en estos casos. Actualmente hay ciertos estudios que indicarían algún beneficio con el uso concomitante de corticoides, pero aún no están recomendados.

Por otro lado, en pacientes portadores que van a ser sometido a quimioterapia, está bien documentado el uso de lamivudina como profilaxis de la exacerbación.

En cuanto a nuestro paciente, estamos frente a una infección crónica por VHB, ya que presenta HbsAg positivo por más de 6 meses. Al no contar actualmente con la carga viral para diferenciar estado de portador con el de hepatitis crónica con HbeAg negativo, no puedo descartar una exacerbación de hepatitis B crónica como causante del cuadro, por lo que la considero un diagnóstico probable.

La infección por virus **hepatitis C** está dada por un virus de contenido ARN. A diferencia de lo que ocurre con el VHB, el 80% de los pacientes infectados por VHC progresan a la cronicidad, debido principalmente a la capacidad de mutaciones del virus. El 20% de estos pacientes evolucionará a la cirrosis, presentando un riesgo anual de 1-4% de desarrollar hepatocarcinoma. Cabe destacar, que la presencia de coinfecciones con otros virus y el uso concomitante de alcohol, como es el caso de nuestro paciente, acelera este proceso y produce hepatopatías más severas.

El diagnóstico se realiza a partir de IgG anti VHC y PCR viral. La biopsia hepática es el mejor indicador pronóstico. Los fármacos disponibles para el tratamiento son el IFN pegylado y la ribavirina. Hay que tener en cuenta que el mismo está contraindicado en cirróticos descompensados.

La **coinfección VHB y VHC** como presenta nuestro paciente, tiene una incidencia del 10%. Como mencioné anteriormente, presentan hepatopatías más severas. A nivel de la replicación viral interaccionan de

manera inhibitoria, sin embargo esta inhibición no tiene traducción clínica, presentando ambos virus menor respuesta al tratamiento.

Por último, quiero hacer una breve referencia a la biopsia hepática, que es uno de los métodos complementarios a evaluar en nuestro paciente.

La misma tiene utilidad diagnóstica y pronóstica al establecer el grado (patrón necroinflamatorio) y el estadio (patrón de fibrosis) de la hepatopatía.

Puede obtenerse de manera percutánea. La misma presenta como contraindicaciones la falta de colaboración del paciente, la diátesis hemorrágica, que representa la principal limitante en estos pacientes (TP > 3-5 seg que el de control, plaquetas <50000/mL, uso de AINES en última semana), imposibilidad de transfusión y la sospecha de tumor vascular o quiste hidatídico.

Frente a estas contraindicaciones y la necesidad de realizarla, estaría indicada la biopsia transyugular.

Como conclusión, creo que estamos frente a una hepatopatía crónica descompensada, en la que luego de analizar las entidades principales, considero como primera causa de esta descompensación a la hepatitis alcohólica severa, y al no contar con la carga viral del VHB no puedo descartar que no estemos frente a una exacerbación de hepatitis B crónica HbeAG negativo.

Por lo tanto, debido a la mala evolución del paciente, sugiero comenzar con régimen de corticoides para hepatitis alcohólica y el uso concomitante de lamivudina. Esta última tendría indicación tanto en el estado de portador de VHB como profilaxis, o como parte del tratamiento en caso de exacerbación de hepatitis B crónica.

A su vez, recomiendo una nutrición adecuada, y control estricto clínico y de laboratorio, quedando pendiente la determinación de la carga viral VHB.

Con respecto a la biopsia hepática, evaluando los riesgos- beneficios, considero realizarla una vez superado el cuadro actual, ya que desde el punto de vista operativo no modificaría la conducta sugerida en este momento.

Bibliografía

1. Mathurin, P, Mendenhall, CL, Carithers, RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 2002; 36:480.
2. Sorrell, MF, Belongia, EA, Costa, J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. Ann Intern Med 2009; 150:104.
3. Nakamura Y, Motokura T, Fujita R, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Cancer 1996;78:2210-5.
4. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. J Hepatol 2003;38:322-7.

5. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. J Exp Med 2000;191:1499-512.
6. Liang, TJ, Rehermann, B, Seeff, LB, Hoofnagle, JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000; 132:296.
7. Alberti A, Pontisso P, Chemello L. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. J Hepatol 1995;22:38-41
8. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. Semin Liver Dis 1995;15:340-59.