



# Contenido destacado del mes noviembre 2019

## Hepatitis aguda

Dres. Aída Ortega y José María Pinazo

Paciente varón de 52 años que consulta a Urgencias por cuadro de ictericia indolora y febrícula desde hace dos semanas. Únicamente antecedente de hipertensión sin tratamiento en el momento de la entrevista. Consumo de 1-2 latas de cervezas/día desde hace años. Sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés. El paciente refiere que no ha aumentado la ingesta etílica en las últimas semanas. El cuadro clínico se inició aproximadamente tres semanas antes con una sintomatología consistente en astenia intensa y fiebre acompañado de ictericia indolora, además de coluria sin acolia en los últimos 7 días.

Epidemiológicamente no ha tenido viajes recientes, niega contactos sexuales de riesgo. Dice estar correctamente vacunado. No vive en zonas de riesgo de zoonosis. Como hallazgo de interés, hace cuatro semanas se le retiró un tratamiento antihipertensivo ya que comenzó con cuadro de rash palmoplantar y prurito intenso, dándose como probable reacción alérgica a Lisinopril y discontinuando dicho fármaco.

A la exploración el paciente se encuentra orientado en las tres esferas sin asterixis. Auscultación cardiopulmonar normal. Exploración abdominal anodina. Sin estigmas de cirrosis. Sin edemas de miembros inferiores.

Analíticamente destaca un hemograma normal, una actividad de protrombina de 33% (INR 2.09 TP 28 seg [TP control 15 seg]), discreto deterioro agudo de la función renal (Creatinina 1.23 mg/dL, FG 52 ml/min) y perfil hepático alterado: AST 549 UI/L (10-45 UI/L), ALT 1304 UI/L (10-43 UI/L), GGT 430 U/L (6-50 UI/L), FAS 195 U/L (60-120 UI/L), BT 17.50 mg/dL (0.2-1.2 mg/dL) con claro predominio de fracción directa, Albúmina en rango; resto anodino. Se realiza ecografía abdominal urgente que como hallazgos de interés destaca hepatomegalia homogénea con vesícula alitiásica con edema de pared (Murphy ecográfico dudoso). Sin LOEs ni datos de hepatopatía crónica ni hipertensión portal. Ausencia de líquido libre. Solicitan valoración por parte de Aparato Digestivo.

# Pregunta 1. De acuerdo a lo anteriormente descrito, ¿Cuál de las siguientes respuestas consideras CORRECTA?.

- a) Dado los hallazgos descritos en la ecografía podríamos estar ante una colecistitis aguda alitiasica por lo que el paciente debe ser ingresado para antibioterapia empírica y vigilancia quirúrgica.
- b) Estamos claramente ante un cuadro de hepatitis aguda alcohólica con un índice de Maddrey de 77, por lo que sería necesario ingreso para corticoterapia intravenosa a dosis de 40 mg/día de metilprednisolona.
- c) Estamos ante un cuadro clínico de hepatitis aguda con datos de alarma e independientemente del origen de la misma, es necesario ingreso hospitalario para detectar precozmente datos de mal pronóstico.
- d) Estamos ante un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda sin datos de alarma, por lo que el paciente puede ser citado ambulatoriamente en consultas externas de Hepatología para estudio preferente.

# ¡Respuesta correcta!

- c) Estamos ante un cuadro clínico de hepatitis aguda con datos de alarma e independientemente del origen de la misma, es necesario ingreso hospitalario para detectar precozmente datos de mal pronóstico.

# Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

**Pregunta 2. En relación con la pregunta anterior. Existen una serie de criterios predictivos de mal pronóstico en el seno de una hepatitis aguda. Respecto a dichos scores, señala la respuesta CORRECTA:**

- a) La escala de MELD se utiliza únicamente en este escenario, para diferenciar hepatitis agudas fulminantes de aquellas no fulminantes.
- b) Los criterios de King's College sólo son aplicables a la hepatotoxicidad por paracetamol.
- c) La etiología tóxica en el contexto de una hepatitis aguda está descrita según la escala de King's College como un factor de mal pronóstico a tener en cuenta.
- d) En las escalas de King's College y de Clichy no se valoran parámetros clínicos, haciéndose hincapié exclusivamente en parámetros analíticos.

# ¡Respuesta correcta!

c) La etiología tóxica en el contexto de una hepatitis aguda está descrita según la escala de King's College como un factor de mal pronóstico a tener en cuenta.

# Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

# Comentario...

Pese a que la hepatitis aguda es un cuadro banal en la mayoría de las ocasiones y de manejo en consultas externas de Aparato Digestivo/Hepatología, debemos saber reconocer aquellas que presenten algunos criterios de alarma que entrañen una potencial gravedad al cuadro y por tanto, precisen ingreso hospitalario. Estos datos de alarma son:

- (1) Actividad de protrombina <50% pese a tratamiento intensivo con vitamina K.
- (2) Sospecha de origen tóxico o autoinmune del cuadro.
- (3) Líquido ascítico en ecografía.
- (4) Datos clínicos de encefalopatía hepática.
- (5) Hepatitis aguda en paciente embarazada
- (6) Hepatitis aguda en paciente cirrótico.

Además, hay que tener en cuenta que no existan otros datos de severidad como insuficiencia renal aguda, neutropenia severa, cifras de bilirrubina extremadamente altas; así como imposibilidad de estudio ambulatorio a medio-corto plazo.

En caso de hepatitis aguda de presentación grave hay dos scores (principalmente) que sirven para indicar la necesidad de trasplante hepático urgente por datos de fallo hepático fulminante como son: (1) Criterios del King's College (se empezó a utilizar para Hepatotoxicidad por paracetamol pero también está descrito para el resto de DILI [Drug-Induced Liver Injury]) y (2) Criterios de Clichy:

<b>King's College Criteria</b>	
<b>No Paracetamol</b>	<b>Paracetamol</b>
Algún grado de encefalopatía y INR $\geq$ 6.5	pH arterial $<$ 7.3 (después de una adecuada reposición hidroelectrolítica)
<b>O</b> al menos 3 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- INR <math>&gt;</math>3.5</li> <li>- Bilirrubina sérica <math>&gt;</math> 300 <math>\mu</math>mol/L</li> <li>- Edad <math>&lt;</math> 10 años o <math>&gt;</math> 40 años</li> <li>- Causa tóxica, indeterminada</li> </ul>	<b>O</b> todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía hepática <math>\geq</math> grado III</li> <li>- Creatinina <math>\geq</math> 300 <math>\mu</math>mol/L</li> <li>- INR <math>&gt;</math> 6.5</li> <li>- Lactato <math>&gt;</math> 3</li> </ul>
<b>Clichy-Villejuif Criteria</b>	
Presencia de cualquier grado de encefalopatía hepática Y Niveles de Factor V: $<$ 20% en pacientes $<$ 30 años O $<$ 30% en pacientes $>$ 30 años	

Al paciente finalmente se le ingresa para vigilancia activa y para estudio del cuadro de hepatitis. Se realiza estudio hepático completo. Se solicita serología viral de virus hepatotropos (incluido VHE y carga viral VHC) y virus no hepatotropos, descartándose causa infecciosa. En estudio específico se observa Inmunoglobulinas normales y autoinmunidad completa negativa. Ceruloplasmina normal. Ferritina 2862 con transferrina y saturación férrica en rango. Perfil celiaco normal y Marcadores tumorales normales. Coagulación alterada de forma mantenida, con actividad de protrombina en torno a 40-45%. Se realiza TC abdominopélvico donde se observa líquido ascítico, no presente al diagnóstico, sin datos de hepatopatía crónica ni hipertensión portal. En ningún momento el paciente desarrolló encefalopatía hepática.

### **Pregunta 3. En base a lo anterior mencionado, ¿cuál de las siguientes respuestas consideras INCORRECTA?**

- a) La elevación de ferritina en este paciente se interpretaría como un reactante de fase aguda en el seno de una hepatitis aguda, sin tener relación con su etiología.
- b) En este caso estaría indicado la monitorización estrecha del paciente con cifras de coagulación diarias, control de diuresis estricta, evaluación neurológica del mismo para descartar encefalopatía hepática incipiente, monitorización de cifras de glucemia y la solicitud de Factor V de coagulación.
- c) En caso de aparecer encefalopatía hepática habría que descartar contraindicaciones absolutas de un plausible THO y derivar a Centro Trasplantador de referencia si no las hubiera.
- d) La biopsia hepática no tiene cabida en el algoritmo diagnóstico intrahospitalario de este paciente.

# ¡Respuesta correcta!

- d) La biopsia hepática no tiene cabida en el algoritmo diagnóstico intrahospitalario de este paciente.

# Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

# Comentario...

Siguiendo la reciente guía de Drug-Induced Liver Injury publicada por la EASL (Febrero 2019), ante una sospecha de hepatitis aguda inducida por fármacos hay que considerar la realización de biopsia hepática siempre que haya una respuesta incompleta o ausente a la discontinuación del fármaco, haya una presentación atípica (hallazgos vasculares patológicos [como la ascitis por ejemplo], fibrosis hepática crónica o esteatosis microvascular) o bien haya sospecha de una hepatitis autoinmune de base.

En el escenario de una hepatitis aguda de presentación grave con coagulopatía asociada hay que tener extrema precaución con la biopsia hepática percutánea convencional ya que el porcentaje de la complicación más frecuente en estos casos (hemorragia) se dispara de forma significativa. Cuando nos encontremos en esta situación se recomienda la realización de una biopsia hepática transyugular que entraña menos riesgo y un porcentaje mucho menor de complicaciones.

Se realiza biopsia hepática transyugular para identificar etiología y testar la severidad del daño hepático desde el punto de vista anatomopatológico. El paciente experimenta una mejoría progresiva de la coagulación con vitamina K intravenosa, hasta el punto de normalizar INR. Dado mejoría, el paciente es dado de alta pendiente de resultados de AP y se vuelve a valorar de nuevo en consulta dos semanas más tarde.

Analíticamente el paciente muestra un hemograma y coagulación normales, así como GOT 148 U/L, GPT 167 U/L, GGT 199 U/L, FAS 132 U/L, BT 7.5 mg/dL con BD 5.20 mg/dL. Persistía cierta cantidad de líquido libre en la ecografía abdominal. La biopsia hepática informa de “hepatitis de la interfase extensa, necrosis hepática focal e inflamación lobulillar mixta con aislados eosinófilos y abundantes células plasmáticas. Presencia de fibrosis periportal y tractos porto-portales. Inflamación: G3, Actividad lobulillar: G2, Fibrosis: F2”.

## Pregunta 4. Con los siguientes resultados, ¿Cuál de las siguientes afirmaciones consideras CORRECTA?

- a) Habría que repetir de nuevo estudio serológico, ya que estamos ante unos hallazgos marcadamente sugestivos de hepatitis aguda de origen viral.
- b) Los hallazgos anatomopatológicos son patognomónicos de daño hepático inducido por fármacos.
- c) La relación de la hepatitis aguda con la toma de lisinopril es probable (escala de CIOMS/RUCAM 7 puntos) y los datos anatomopatológicos nos deben hacer sospechar una hepatitis aguda autoinmune inducida por fármaco (DILI-HAI).
- d) El paciente debe ser remitido a Centro Trasplantador de forma urgente.

# ¡Respuesta correcta!

- c) La relación de la hepatitis aguda con la toma de lisinopril es probable (escala de CIOMS/RUCAM 7 puntos) y los datos anatomopatológicos nos deben hacer sospechar una hepatitis aguda autoinmune inducida por fármaco (DILI-HAI).

# Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

# Comentario

La escala de CIOMS/RUCAM es la que universalmente se utiliza para ver el grado de probabilidad de que una hepatitis se relacione con la reacción idiosincrásica de un fármaco. Teniendo como principal ítem una relación causal temporalmente coherente entre la toma del fármaco y el desarrollo de la alteración hepática. Dividiéndose en: muy improbable (0), improbable (1-2), posible (3-6), probable (6-7) o muy probable (8 ó más):

<b>1. Cronología</b>	
Relación temporal desde la ingesta hasta la aparición de la clínica	+1 → +2
Desde la retirada del fármaco hasta la aparición de la clínica	+1 → 0
Curso de la reacción (normalización de función hepática tras la retirada)	-2 → +3
<b>2. Otros factores de riesgo</b>	
Edad	+1 → 0
Alcohol	+1 → 0
Embarazo	+1 → 0
<b>3. Medicación concomitante</b>	-3 → +2
<b>4. Otras causas farmacológicas (otras causas, hepatitis virales, autoinmunitarias, infecciones, enfermedades genéticas, tumores)</b>	-3 → +2
<b>5. Existen casos descritos en la bibliografía</b>	0 → +2
<b>6. Re-exposición al mismo fármaco</b>	-2 → +3

# Comentario

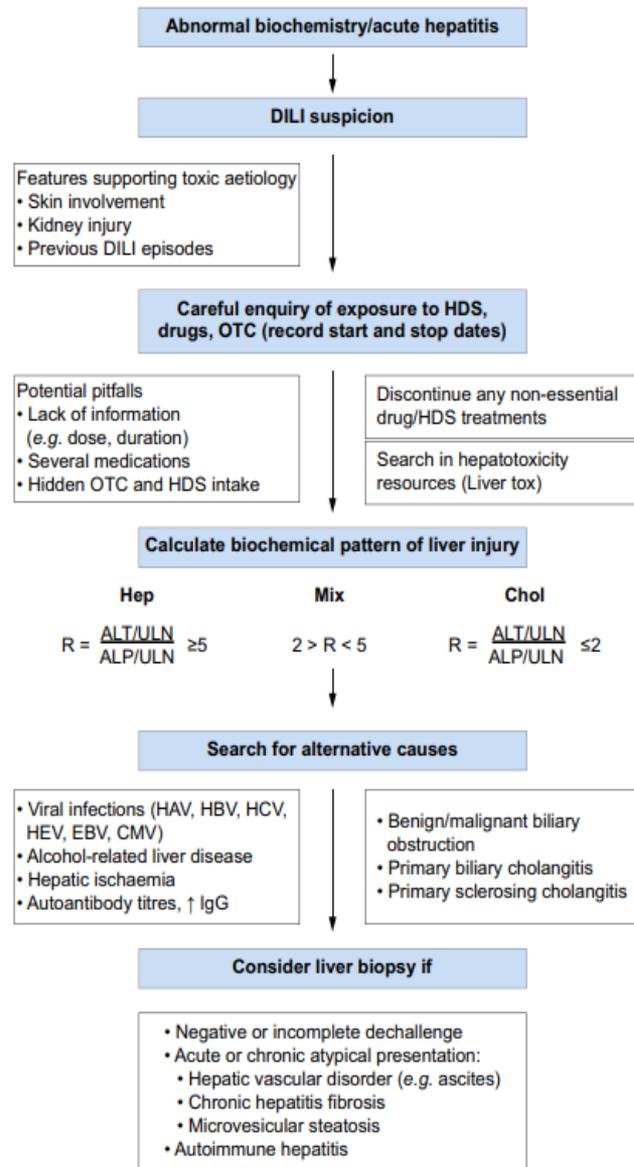
Teniendo en cuenta la relación causal del daño hepático del paciente con la toma de lisinopril (comprobando en Liver Tox su potencial hepatotóxico [www.livertox.nlm.nih.gov]), su asociación a un cuadro de rash al iniciar la toma del mismo y la mejoría de la función hepática tras su retirada, existe una sospecha muy alta de daño hepático idiosincrásico por Lisinopril.

Sin embargo, los datos histológicos de la biopsia tomada durante el ingreso son altamente sugestivos de hepatitis autoinmune.

Por lo tanto, se diagnostica al paciente de DILI-HAI secundario a Lisinopril y se inicia tratamiento con Budesonida 9 mg/24h, comprobando la mejoría progresiva de la función hepática con normalización del perfil analítico en las sucesivas visitas a la consulta.

Para finalizar adjuntamos el algoritmo de actuación ante sospecha de DILI publicado en la guía de práctica clínica de la EASL de cara a que la utilicéis, paso por paso, con el ejemplo descrito en el caso clínico presentado:

# Comentario



**Fig. 2. Stepwise approach to DILI diagnosis.** ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; Chol, cholestatic injury pattern; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDS, herbal and dietary supplements; Hep, hepatocellular injury pattern; HEV, hepatitis E virus; IgG, immunoglobulin G; Mix, mixed injury pattern; OTC, over-the-counter drugs; ULN, upper limit of normal.

## *Si quieres saber más...*

- Wendon J et al. EASL Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. JHepatol; 2017. p. 1047-1081.
- McPhail MJ, Farne H, Senvar N et al. Ability of King's College criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol; 2016. p. 516-525.
- McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. J Hepatol; 2010. p. 492-499.
- Andrade RJ et al. EASL Clinical Practical Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol; 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2019.02.014>.



# Ha finalizado el caso clínico

## Hepatitis aguda

Dres. Aída Ortega y José María Pinazo