



Carrera: Medicina

Tercer Ciclo: Diagnóstico, Tratamiento y Recuperación

Área: Clínica Médica 5to año



UNIDAD TEMÁTICA 45: ICTERICIA. HEPATITIS AGUDAS. HEPATOTOXICIDAD.

Autor: Melisa Realini¹, Julieta Leone², Macarena Óses²

¹Clínica Médica – UDA Hospital Centenario

²Ayudante de Cátedra Clínica Médica – UDA Hospital Centenario

OBJETIVOS:

- Diagnosticar trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina e ictericia debido tanto a una disfunción hepatocelular como a colestasis.
- Realizar anamnesis centrada en un paciente con ictericia y alteración del laboratorio hepático, prestando atención a la presentación, los antecedentes médicos y quirúrgicos, drogas, factores de riesgo, historia social, historia familiar, etc.
- Reconocer los hallazgos físicos asociados con enfermedades hepáticas específicas, signos de enfermedad hepática aguda y crónica.
- Distinguir patrones de daño hepatocelular y colestásico, e ictericia obstructiva y planificar de forma adecuada y eficaz los estudios de laboratorio e imágenes.
- Evaluación de la función hepática, reconocimiento de la insuficiencia hepática
- Identificar al paciente con hepatitis aguda. Explicitar el diagnóstico diferencial, pronóstico y seguimiento, conocer las complicaciones y planificar el tratamiento de las complicaciones.
- Reconocer las causas más frecuentes de hepatitis aguda y crónicas: virales, medicamentos/hierbas, alcohol, inmunológicas y formas típicas de presentación.
- Características de los virus de las hepatitis A, B, C, D y E. Epidemiología. Marcadores serológicos. Conceptos básicos de tratamiento. Profilaxis: normas higiénicas y sanitarias. Inmunización.
- Identificar criterios de derivación a especialistas y centro de trasplante hepático.

CASO CLÍNICO:

Benito consulta con su médico, Hernán, preocupado porque tiene una coloración amarillenta en su piel y en las escleras. Él no lo había notado hasta que se lo mencionó un amigo. No refiere prurito, tampoco notó hematomas, petequias ni otras lesiones.

Hace un mes presenta astenia, refiriendo que notó que se cansa fácilmente realizando sus actividades habituales, especialmente en el trabajo, y dejó de acudir al gimnasio como solía hacerlo diariamente. No se asocia con disnea, ni palpitaciones.

También agregó hace dos semanas una leve molestia, relatada como “pesadez”, en el hipocondrio derecho, que empeoró en la última semana y no relacionada a las comidas.

En el interrogatorio dirigido, menciona una leve hiporexia no selectiva, y coluria de una semana de evolución, así como un episodio de sensación febril con escalofríos, no constatado con termómetro. Niega acolia, vómitos y náuseas.

Benito le comenta a su médico los cambios en su estilo de vida que implementó luego del diagnóstico del linfoma: ya no asiste a fiestas electrónicas ni consume drogas; consiguió un trabajo estable en la cocina de un hotel de Rosario y en este lugar conoció a Gabriel, con el cual está comenzando una relación. Refiere que su pareja se encuentra en tratamiento por sífilis y en sus relaciones sexuales está usando preservativo como método de barrera, recomendada por su hematóloga, quien le comentó que por el tratamiento quimioterápico, sus defensas estarían disminuidas y propenso a enfermedades infecciosas.

En cuanto al diagnóstico de linfoma de Hodgkin se encuentra en tratamiento con esquema ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina), segundo ciclo de 6 programados, con adecuada tolerancia, sin complicaciones severas, y allopurinol 300 mg/día. Sólo presentó mucositis oral leve (grado 1), transitoria, y episodios aislados de diarrea acuosa, luego del primer ciclo. Mientras que en el hemograma de control, a los 10 días de finalizado el segundo ciclo, presentó una neutropenia leve (1200 neutrófilos/mm³), que resolvió en el control posterior.

Niega viajes recientes, contacto con personas enfermas con hepatitis o ictericia, consumo de alimento o bebidas sospechosas de contaminación, procedimientos médicos invasivos más allá de la biopsia de ganglio y una punción biopsia de médula ósea que le realizaron hace tres meses aproximadamente.

Examen físico:

- Estado general: Impresiona moderadamente enfermo.
- Signos vitales: TA 120/70 mmHg, FC 87 lpm, SpO₂ 98% (FiO₂ 21), T° 36,4°C.
- Cabeza y cuello: conjuntivas rosadas, escleras ictéricas. Mucosa yugal ictérica más notable en velo del paladar, notable disminución de adenopatías cervicales, aproximadamente de 1 cm de diámetro, móviles, elásticas.
- Respiratorio: Buena entrada bilateral de aire. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

- Cardíaco: Ritmo regular, ruidos cardíacos normofonéticos, sin soplos ni R3/R4.
- Abdominal: abdomen plano, sin estigmas de circulación colateral ni cicatrices. Blando, depresible y doloroso a la palpación profunda del hipocondrio derecho. Hepatomegalia leve (borde inferior a 3 cm por debajo del reborde costal). Timpanismo normal. Bazo no palpable. Traube libre. Ruidos hidroaéreos conservados. Sin ascitis. No se palpan ganglios inguinales.
- Neurológico: Vigil, orientado en tiempo, espacio y persona. Sin foco neurológico, ni signos de encefalopatía, flapping, ni rueda dentada.



PREGUNTAS GUÍA

- ✓ *¿Cómo se define la ictericia? ¿Cuáles son las causas principales de ictericia y cómo se clasifican? ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la ictericia prehepática, hepática y posthepática?*
- ✓ *¿Cuáles son los hallazgos del examen físico que orientan a las causas? ¿Qué otros signos y síntomas, además de la ictericia, se asocian a la hiperbilirrubinemia, y a la colestasis?*
- ✓ *¿Cuál es la diferencia entre bilirrubina no conjugada y la conjugada en términos de solubilidad y excreción renal, y cómo esto se relaciona con la presencia de coluria y/o acolia?*
- ✓ *¿Qué tipo de alteración fisiopatológica sospecha inicialmente en Benito (hepatocelular, obstructiva o mixta) y qué elementos orientan la sospecha a los distintos mecanismos?*
- ✓ *¿Cuáles pueden ser las causas de dolor en el hipocondrio derecho en este contexto? ¿Qué características del dolor permiten orientar la sospecha?*
- ✓ *Teniendo en cuenta los antecedentes, presentación clínica y epidemiología, qué causas de ictericia sospecharía en Benito previo a la solicitud de exámenes complementarios. ¿A través de cuáles mecanismos el linfoma puede ocasionar ictericia?*
- ✓ *¿Presenta algún criterio de urgencia o gravedad? ¿Cuáles serían las pautas de alarma en un paciente con ictericia?*
- ✓ *¿Qué estudios iniciales solicitaría?*

Hernán, luego de evaluarlo y teniendo en cuenta sus antecedentes, le pide exámenes complementarios (laboratorio, serologías y ecografía abdominal), mantiene control permanente con pautas de alarma.

CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Hernán conducía a su casa y el caso de Benito le “daba vueltas en la cabeza”. Quedó atrapado, como habitualmente, en un embotellamiento de tránsito. Se pone a pensar en el último paciente que vio hoy, se sintió un poco culpable, había atendido a muchos pacientes y estaba cansado, quería volver a su casa rápido y quizá no le prestó toda la atención y tiempo que ameritaba. La respuesta más sencilla, la más tentadora, era “culpar” al fuerte antecedente de la enfermedad oncológica y su tratamiento. Un paciente con linfoma de Hodgkin, post quimioterapia, que desarrolla ictericia “¡deben ser las drogas!”, piensa. El diagnóstico de daño hepático inducido por drogas (DILI: *Drug-Induced Liver Injury*) parecía el camino más corto, lo “más obvio”. Pero, no revisó, los efectos indeseables de los fármacos y su posible hepatotoxicidad, ni se comunicó con la hematóloga. Ni pensó en otros diagnósticos alternativos. ¿Y si, el cuadro evolucionaba a una amenaza urgente? ¿No hubiese sido mejor, derivarlo a la guardia para evaluación inmediata?

PREGUNTAS GUÍA

- ✓ *¿Qué es el daño hepático inducido por drogas (DILI)?*
- ✓ *¿Cómo se clasifican (intrínseca/directa vs idiosincrática)? ¿Cómo se clasifican las lesiones hepáticas inducidas por drogas según el patrón de daño en el laboratorio (hepatocelular, colestásico y mixto)? ¿Existe un tiempo de latencia típico para que se desarrolle la toxicidad por drogas? ¿Siempre está relacionado a la dosis?*
- ✓ *Conociendo el antecedente de quimioterapia de Benito, ¿Cuáles son los agentes quimioterápicos más conocidos por su potencial hepatotóxico? ¿Cuáles otros grupos de drogas (antibióticos, AINES, antipsicóticos, etc.), se deben tener en cuenta por su potencial hepatotóxico?*
- ✓ *¿Cómo abordar el tratamiento en estos casos? ¿Siempre suspender las drogas? ¿Se puede saber cuál es la droga involucrada? ¿Qué pasa si el paciente toma algún medicamento que no se puede suspender? ¿Hay algún patrón que haga pensar en toxicidad por drogas? ¿Cuál es el tiempo de mejoría esperado para cada patrón de daño hepático luego de suspender la droga? ¿Se puede considerar re-exponer al paciente a la droga? ¿Existen antidotos específicos para alguna droga?*
- ✓ *¿Además de fármacos y alcohol, que otras sustancias de uso común deben interrogarse específicamente en la anamnesis de un paciente con ictericia y alteración hepática? ¿Qué factores propios del paciente aumentan la susceptibilidad a desarrollar DILI?*

Recomendamos el análisis de la reflexión del médico Hernán, como introducción al razonamiento clínico que se desarrollará en la siguiente tutoría. Conceptos de metacognición, sesgos ambientales y emocionales que afectan el razonamiento clínico, sesgos cognitivos como el del “cierre prematuro”, “satisfacción de búsqueda”, “apuesta de frecuencia (abandono de la cebra)”.

CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Cuarenta y ocho horas después, Benito regresó, con un semblante preocupado, pero estable. Hernán respiró aliviado cuando lo vio. La mesa del consultorio se llenó con los resultados de los estudios complementarios, y la "obviedad" de la hepatotoxicidad por drogas se desvaneció en una complejidad diagnóstica. Esta vez la consulta duró más de lo estipulado.

- **Laboratorio:**

Hematías	4.000.000/mm ³
Hemoglobina	12 g/dL
Hematocrito	38%
Leucocitos	4.160/mm ³
Plaquetas	180.000/mm ³
Glucemia	85 mg/dl
Urea	37 mg/dl
Creatinina	0,95 mg/dl
Sodio	138 mEq/l
Potasio	4,3 mEq/l
Cloro	101 mEq/l
Bilirrubina total	4,6 mg/dL
Bilirrubina indirecta	1,4 mg/dL
Bilirrubina directa	3,2 mg/dL

TGO	324 U/l
TGP	466 U/l
FAL	180 UI/L
GGT	156 UI/L
TP	15 seg
KPTT	35 seg
Fibrinógeno	265 mg/dl
Factor V	90 %
IgM anti-VHA	No reactivo
HBsAg	Reactivo
Anti-HBC IgM	Reactivo
ARN-VHC	No reactivo
anti-VHD	No reactivo

- **Ecografía abdominal:**

Hígado: morfología conservada. Hepatomegalia leve. Parénquima homogéneo, sin lesiones focales. Vesícula biliar de paredes lisas, contenido líquido homogéneo en su interior, sin imágenes sugestivas de litiasis. Bazo: morfología y tamaño conservado. Parénquima homogéneo, sin lesiones focales. Páncreas: morfología y tamaño conservado. Parénquima homogéneo, sin lesiones focales. Vía biliar: dilatación de la vía biliar intrahepática del lóbulo derecho.



- **Radiografía de tórax:**

Ensanchamiento mediastinal superior, con aumento del tamaño hiliar bilateral. Resto sin particularidades. Sugere de adenopatías mediastinales.



Hernán revisa todos los estudios dos veces. Respira profundo, se saca los lentes y los pone sobre su cabeza. Piensa, mientras Benito lo mira esperando una respuesta...

La bilirrubina total está elevada, pero con un predominio de la fracción conjugada, sugiriendo colestasis o un fallo en la excreción. Las transaminasas confirman un daño hepatocelular agudo. Lo más alarmante es el TP prolongado, señalando un compromiso de la función de síntesis hepática, un criterio de gravedad que enciende todas las luces rojas, pero se interroga, contrasta con el relativo buen estado general de Benito, y sin manifestaciones clínicas de falla hepática severa como encefalopatías ni sangrados. La revelación fue el diagnóstico de la Hepatitis B Aguda. El plan a seguir ahora estaba más claro. Lo que no le cerraba ahora era la dilatación de la vía biliar. ¿Podría tener más de una causa de ictericia? ¿Qué valor darle a ese hallazgo de la ecografía? ¿Una dilatación segmentaria de la vía biliar intrahepática podría justificar el cuadro clínico? Hubiese sido distinto en caso de una obstrucción y dilatación global de la vía biliar extrahepática e intrahepática, lo cual ameritaría otra conducta de estudios y terapéutica.

PREGUNTAS GUÍA

- ✓ *¿Dada la serología de Benito, cómo se define el estado de su infección por Hepatitis B (fase de la enfermedad)?*
- ✓ *¿Qué utilidad y significado en este contexto tendría la solicitud del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y los anticuerpos anti e de hepatitis B (anti-HBe)? ¿Qué son los anticuerpos anti core de la hepatitis B (anti-HBc), cómo interpreta los valores de IgM e IgG de estos anticuerpos?*
- ✓ *¿Considera que su antecedente de inmunodepresión por el linfoma de Hodgkin y la quimioterapia pueden modificar su evolución natural (aumento en el riesgo de cronicidad o enfermedad grave/fulminante)? ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento antiviral específico en el contexto de una Hepatitis B Aguda? ¿En este caso estarían indicados? ¿Qué fármacos se utilizarían? ¿Qué rol cumple la vacunación?*
- ✓ *¿Qué otros virus son hepatotropos?*
- ✓ *¿Cómo se evalúa la función hepática en el laboratorio? ¿Qué indica la prolongación del TP? ¿Por qué se solicita la determinación albúmina?*
- ✓ *¿Cómo se define la insuficiencia hepática y cuáles son los criterios de emergencia? ¿En qué caso se realiza una derivación a centro de trasplante?*
- ✓ *¿Cómo se interpretan los distintos patrones de lesión hepática según los valores del laboratorio (TGO, TGP, FA, GGT, Billirubina)?*
- ✓ *¿Cuáles son los principales diagnósticos diferenciales para una obstrucción biliar focal intrahepática, especialmente en un paciente con antecedente de linfoma?*
- ✓ *¿Cómo se define la colestasis? ¿Cuáles son las causas de dilatación de la vía biliar intra y extrahepática? ¿Cómo se clasifican?*
- ✓ *¿Qué estudios complementarios se solicitan para evaluar la vía biliar y detectar dilatación?*

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

La identificación de criterios de gravedad en el laboratorio motivó la internación de Benito ese mismo día de la consulta. Cursó un período de hospitalización de 6 días en un sanatorio de la ciudad, durante el cual experimentó una resolución lenta y progresiva de la ictericia, sin registrar mayores complicaciones. El tiempo de protrombina (TP) corrigió con la administración de vitamina K, mientras los valores de factor V se mantuvieron normales, lo que alejaría la hipótesis de insuficiencia hepática. (Revise por qué el factor V es un indicador más específico de función hepática comparado con el TP en este contexto y su interpretación). Durante su estancia, se realizó la Colangio-RMI, que esclareció el hallazgo ecográfico al evidenciar una dilatación del conducto hepático derecho secundaria a una compresión extrínseca, cuyo origen más probable es una adenopatía.

El paciente fue dado de alta luego de mejoría progresiva de la analítica hepática y continua controles con médico de cabecera, hematología, infectología y hepatología.