Falla hepática fulminante por virus hepatitis B en paciente coinfectado por VIH: un desafío terapéutico. Caso clínico

SUSANA SAGREDO¹, CARLA MANCILLA²,
NIVIA ESTUARDO², JAIME PONIACHIK¹

¹Servicio de
Gastroenterología,
Departamento de
Medicina, Hospital Clínico
Universidad de Chile.

²Unidad de Paciente Crítico,
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

Recibido el 10 de marzo de
2011, aceptado el 28 de
julio de 2011.

Correspondencia a:
Dr. Jaime Poniachik
9788350

E-mail: jaime_poniachik@
yahoo.es

Fulminant hepatic failure by hepatitis B virus in a patient with human immunodeficiency virus infection. Report of one case

The human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) co-infection is a common problem in the world, with an estimated prevalence of up to 8%. We report a 27-year-old man admitted to the intensive care unit with an acute liver failure by HBV. During hospital stay, a co-infection with HIV virus was detected. Treatment with early antiviral therapy was started with emtricitabine, tenofovir and raltegravir, to cover both HBV and HIV. Despite therapy, the patient died two weeks after admission.

(Rev Med Chile 2011; 139: 1336-1339).

Key words: Liver failure, acute; Hepatitis B virus; HIV.

Los virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus hepatitis B (VHB) comparten las vías de transmisión, por lo que es esperable la coinfección con ambos, estimándose 4 millones de coinfectados en el mundo¹. En pacientes VIH positivo la infección crónica por VHB es 10 veces más frecuente que en la población general, llegando al 8%^{3,4}.

En Chile se ha estudiado la prevalencia de ambos virus, estimándose la coinfección en 48% en hombres y 23% en mujeres, sin embargo, estas cifras incluyen también a pacientes con anticore total positivo aislado, por lo que la coinfección puede estar sobreestimada².

La enfermedad hepática por VHB en coinfectados cursa con mayores niveles de ADN circulante, pero la actividad necroinflamatoria es menor, probablemente porque ésta requiere de un sistema inmune competente. El daño histológico sin embargo, progresa más rápido, llegando precozmente a cirrosis y con mayor mortalidad, la que se estima 17 veces mayor que en no coinfectados. Por otra parte, el riesgo de cronicidad es mayor

(estimándose en 23%) y la tasa de seroconversión espontánea para antígeno de superficie (HBsAg) y antígeno e (HBAGe) menor^{3,4}. A la inversa la infección crónica por VHB parece no afectar la evolución de la infección por VIH, pero sí puede complicar el uso de terapia antirretroviral (TARV) por mayor hepatotoxicidad⁵.

Lamentablemente poco se sabe de la historia natural de la hepatitis fulminante (HF) por VHB en coinfectados, y menos aun del manejo de estos pacientes, existiendo pocos casos reportados en la literatura^{6,7}. Por ello nos parece relevante presentar el caso de un paciente VIH positivo que desarrolló HF por VHB.

Caso clínico

Hombre de 27 años sin antecedentes mórbidos, consultó en Antofagasta por compromiso del estado general y fiebre de 5 días, con posterior aparición de ictericia. Se hospitalizó con bilirrubina total de 13 mg/dl, aminotransferasa oxalacética de 1.977 mU/ml y pirúvica de 5.975 mU/ml, fosfata-

Tabla 1. Evolución de los exámenes de laboratorio desde el ingreso al Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Exámenes	Día 1	Día 3	Día 5	Día 7	Día 10	Día 13
Bili total	20	23	17	23	23	17
FA/GGT	202/66	191/57	113/51	98/53	89/42	71/27
GOT/GPT	284/1.539	117/880	65/391	60/249	74/138	66/79
TP %	37%	24%	45%	37%	24%	25%
Creatinina	0,4	0,5	0,4	0,8	0,3	0,8
Leucocitos/ml	9.800	9.300	4.600	6.300	5.800	6.500
Plaquetas/ml	304.000	309.000	71.000	48.000	19.000	26.000
Albúmina	3,2	-	3,0	2,7	2,0	1,9

Bili total: bilirrubina total (mg/dl), GOT: aminotransferasa oxalacética, GPT: aminotransferasa pirúvica, GGT: gamaglutamil transferasa, FA: fosfatasa alcalinas, TP %: porcentaje del tiempo de protrombina normal. Creatinina en mg/dl.

sas alcalinas de 157 U/L, y tiempo de protrombina 15%. Del panel viral resultó positivo un HBsAg. Evolucionó con compromiso de conciencia hasta Glasgow 8, con tomografía computada (TC) de cerebro normal, por lo que fue derivado a nuestro centro.

Fue recibido en la Unidad de Cuidados Intensivos con Glasgow 5 sospechándose broncoaspiración. Se conectó a ventilación mecánica, se iniciaron antibióticos y N-acetil cisteína.

La TC de tórax reveló neumonía, y la de cerebro edema cerebral leve. La ecotomografía abdominal mostró hígado normal y ascitis leve.

Al suspender la sedación persistía en coma y con pupilas arreflécticas.

La evolución de las pruebas de laboratorio se muestra en la Tabla 1.

Dentro del estudio etiológico presenta serología para virus hepatitis C y A y estudio de autoinmunidad (anticuerpos y recuento de inmunoglobulinas) negativos. Se repitió el estudio del VHB destacando aparición de anticuerpos contra el HBsAg (antiHBs) y negativización del HBsAg, con anticore positivos, IgM y total.

Se realizó ELISA para VIH, que resultó positivo, y recuento de CD4 de 634 células/ul.

La carga viral (CV) del VHB fue de 140 copias/ml, y la del VIH 16.900 copias RNA/ml.

Se inició TARV, al 2º día, con emtricitabina, tenofovir y raltegravir, para cubrir ambos virus.

Se planteó la necesidad de trasplante hepático (THO), pero la infección respiratoria no permite activarlo como urgencia.

Se realizan sesiones de *Molecular Adsorbent Recirculation System*, completando un total de 31 horas.

Seis días después del ingreso presentó nuevo deterioro respiratorio, sospechándose neumonía intrahospitalaria que se trató.

Evolucionó con falla orgánica múltiple y sepsis de foco pulmonar (con *Enterococcus faecalis* en lavado bronqueoalveolar). Se agregó finalmente oligoanuria, iniciándose hemodiafiltración veno-venosa continua.

A 12 días del ingreso presentó midriasis arrefléctica y TC mostró gran edema cerebral con compresión de tronco encefálico. Falleció 2 semanas posterior al ingreso.

Discusión

La HF por VHB ocurre en aproximadamente 0,1% de los que se infectan por este virus, pudiendo ocasionalmente resolverse en forma espontánea, con tratamiento de sostén, o bien requerir THO y pudiendo fallecer aquellos que no alcanzan a recibirlo.

Se sabe que el sistema inmune es fundamental en la injuria hepática gatillada por este virus, de modo que mientras mayor es la respuesta del hospedero, mayor la probabilidad de desarrollar HF. Por lo mismo sería esperable que en estados de inmunodepresión como es el tener VIH avanzado, el desarrollo de HF sea infrecuente. En nuestro paciente destaca que si bien estaba co-

infectado fue capaz de desarrollar una respuesta inmune tal que se manifestó por insuficiencia hepática aguda. Esto se explica porque no se encontraba tan inmunodeprimido, como lo refleja su recuento de CD4. Podríamos hipotetizar que si hubiera estado más inmunodeprimido no habría desarrollado una HF, sino una infección crónica por VHB.

Hasta donde sabemos existen sólo unos pocos casos publicados en la literatura de falla hepática fulminante (FHF) por VHB en pacientes coinfectados, con desenlace fatal en uno de ellos⁶ y con sobrevida post THO precoz en otros⁷.

Por lo mismo y a diferencia de lo que ocurre en pacientes con coinfección crónica, no existen recomendaciones para este grupo de pacientes, quedando la decisión de iniciar tratamiento anti VHB a criterio clínico. Así en relación al inicio de la terapia hay diversas posturas. Para algunos si el VHB está siendo eliminado, como lo suponía la presencia de antiHBsAg y la desaparición del HBsAg en nuestro paciente, no se justificaría tratarlo. Otros plantean tratar el VHB, considerando la gravedad del cuadro gatillado por él, pero no el VIH cuando el recuento de CD4 es alto. Para otros en cambio el tratamiento debiera ser para ambos virus; así las últimas guías americanas de VIH recomiendan tratar ambos cuando existe coinfección. En relación a la TARV en cambio, sí existen recomendaciones tanto para el inicio de ésta, en todo VIH coinfectado con VHB o VHC, como en relación a los medicamentos a utilizar, recomendándose incluir lamivudina o emtricitabina más tenofovir, pues éstos tienen actividad contra ambos virus^{3,4}.

En casos de hepatitis aguda por VHB en pacientes no coinfectados no se recomienda iniciar terapia para el VHB, puesto que ya hay una respuesta inmune intentando eliminar el virus, y lo que se preconiza es observación y control serológico. En HF o grave en cambio no existe tanta claridad y algunos autores recomiendan utilizar antivirales en hepatitis aguda severa para disminuir el riesgo de FHF y la necesidad de trasplante⁸. No sabemos si la indicación de tratar uno o ambos virus pudiera ser distinta en la hepatitis aguda grave respecto de la HF. Podríamos hipotetizar que en el primer caso y ante la presencia de algún grado de reserva hepática fuera mejor no tratar el VIH considerando la posibilidad de agravamiento con aumento de la necrosis y progresión a HF si

el paciente desarrolla un síndrome de reconstitución inmune al recuperar los CD4. Por otra parte, cuando ya existe FHF, por ende nula reserva hepática, la única alternativa es el trasplante y es poco probable que la TARV empeore aún más la condición hepática.

Con respecto al trasplante, éste se acepta en pacientes con cirrosis e infección por VIH, siempre que no estén muy inmunodeprimidos³, con sobrevida comparable a los no VIH, de 92% al año y 81% a los 2 años⁷. Es así que en la actualidad la infección por VIH pasó de ser una contraindicación para el THO a estar aceptada en estos casos, independiente de la causa que lo motiva, siempre y cuando el recuento de CD4 sea mayor a 200 células/ml o mayor a 100 si su porcentaje es mayor a 20%. Se requiere además CV de VIH menor a 200 copias/ml o tener opciones válidas de TARV en el postrasplante y no haber tenido enfermedades oportunistas definitorias de SIDA (excepto candidiasis esofágica y tuberculosis)⁹. Dada la baja frecuencia de HF por VHB en infectados por VIH no existen recomendaciones respecto al THO en ellos, pero creemos que lo anteriormente descrito para cirróticos coinfectados es extrapolable a este escenario, asumiendo la mayor morbi-mortalidad que conlleva el tener una FHF. En casos de insuficiencia hepática aguda existe un solo caso reportado de THO en un paciente VIH positivo⁷, con evolución favorable post trasplante. Creemos que la indicación de THO en estos casos pudiera asemejarse a las recomendaciones para cirróticos coinfectados, pero dada la poca experiencia en trasplantar a estos enfermos, es una indicación que debiera discutirse caso a caso.

En nuestro paciente la disminución de la CV deseable previo al THO fue el argumento utilizado para tratarlo, considerando que su única opción era el THO urgente y su alta CV inicial. Además si bien cumplía criterios para THO, no fue posible plantearlo por la infección descontrolada que presentaba.

No existen guías respecto del manejo de pacientes VIH positivos que desarrollan HF por VHB, y en la literatura se encuentran sólo reportes de casos. Es por esto que creemos importante difundir casos como éste, que de seguro se repetirán en el futuro. Pensamos que es también fundamental diseñar estudios multicéntricos, considerando la baja frecuencia en que la coinfección se manifiesta como HF.

Referencias

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44 (1 Suppl): S6-S9.
2. Pérez C, Cerón I, Fuentes G, Zañartu C, Balcells ME, Ajenjo C, et al. Coinfecciones por virus hepatitis B, virus hepatitis C, *Treponema pallidum* y *Toxoplasma gondii* en la cohorte de pacientes VIH positivos en control en la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Med Chile* 2009; 137: 641-8.
3. Scientific Committee on AIDS and STI (SCAS), Centre for Health Protection, Department of Health. Recommendation on the Management of Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Coinfection. October 2008.
4. Chloé L. Thio. Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatology* 2009; 49 (5 Suppl): S138-45.
5. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593-601.
6. Bagaglio S, Albarello L, Biswas P, Uberti-Foppa C, Fortis C, Morsica G. Virological pattern of hepatitis B infection in an HIV-positive man with fatal fulminant hepatitis B: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2009; 3: 110.
7. Neff G, Bonham A, Tzakis A, Ragni M, Jayaweera D, Schiff R, et al. Orthotopic Liver Transplantation in Patients With Human Immunodeficiency Virus and End-Stage Liver Disease. *Liver Transplantation* 2003; 9 (3): 239-47.
8. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alesandrelli F, Mazzella G. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int J Med Sci* 2008; 5: 309-12.
9. Miró JM, Montejo M, Rufi G, Bárcena M, Vargas V, Rimola A, et al. Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (9): 529-38.