

## Hepatitis crónica

Sylvia Alegría Q.<sup>1</sup>

### GENERALIDADES

La hepatitis crónica (HC) es una lesión necroinflamatoria difusa del hígado, de diferentes etiologías en las cuales se incluyen la infección viral crónica, fenómenos autoinmunes, drogas y en algunos casos no se logra identificar, quedando como hepatitis crónica criptogénica.

El concepto de cronicidad es clínico y se basa en la duración de la alteración funcional, que debe persistir a lo menos durante 6 meses y puede en algunos casos progresar a un daño mayor, la cirrosis hepática.

Los síntomas de los pacientes con hepatitis crónica son inespecíficos: compromiso del estado general, fatiga, sensación nauseosa y dolor abdominal. La ictericia, coluria, prurito y baja de peso se presentan con mayor frecuencia en hepatitis crónica autoinmune, la que suele manifestarse como un cuadro más bien agudo. Los pacientes pueden permanecer casi asintomáticos durante meses o años y el diagnóstico ser descubierto por un examen médico de rutina en el cual queda en evidencia.

Desde el punto de vista clínico se debe sospechar la presencia de una hepatitis crónica en las siguientes circunstancias: hallazgo de disminución del tamaño hepático, hígado nodular o aumentado de consistencia, esplenomegalia, ascitis, edema, y varices esofágicas; lesiones cutáneas como telangetasia facial, eritema palmar o dedos en palillo de tambor; antecedentes de hiperbilirrubinemia conjugada en la infancia; historia familiar de enfermedad hepática crónica, recaída de una hepatitis aguda, persistencia de un cuadro de hepatitis aguda mayor a 3 meses, antecedentes de hepatitis aguda por VHB, VHC, no A no B, dro-

gas, transfusiones y patología autoinmune.

Las alteraciones de laboratorio reflejan la actividad necroinflamatoria y la pérdida de parénquima funcionante (fibrosis hepática); cuando esta última es mayor del 80% se manifiesta como insuficiencia hepática. Las alteraciones más características son elevación de las transaminasas generalmente no mayor a 10 veces el valor normal (reflejan actividad necroinflamatoria y estas pueden encontrarse normales por ejemplo en una hepatitis por VHC donde su evolución es fluctuante), hiperbilirrubinemia que generalmente es de predominio conjugada, hipoprotrombinemia que debe ser medida después de la administración de vitamina K parenteral (la no respuesta es de gran importancia ya que tiene un valor pronóstico porque implica insuficiencia hepática por un daño severo); las fosfatasas alcalinas y la gamaglutamiltransferasa se elevan con frecuencia, la albuminemia al inicio se encuentra en límites normales y al verse comprometida la función de síntesis hepática disminuye; el hemograma puede mostrar pancitopenia, anemia, leucopenia o trombocitopenia en forma aislada.

La ecografía abdominal es un examen complementario de gran utilidad, nos puede informar si el hígado está aumentado o disminuido de tamaño, si tiene aspecto nodular, la presencia de esplenomegalia, ascitis y al realizar doppler se puede evidenciar signos de hipertensión portal.

El estudio histológico del tejido hepático es el único que confirma el diagnóstico de HC y permite precisar el grado de actividad necroinflamatoria, la presencia de fibrosis, excluir otras lesiones y en algunos casos comprobar la etiología. La clasificación histológica actual se basa en el grado de actividad necroinflamatoria y fibrosis (leve,

1. Médico. Hospital Roberto del Río, Unidad de Gastroenterología.

moderada, severa y muy severa). La biopsia hepática tiene tres limitaciones importantes: en pacientes con trastornos de coagulación debe realizarse por vía transyugular, no debe realizarse en pacientes con ascitis y puede existir un error de muestra.

La endoscopia es un procedimiento que debe realizarse a todo paciente con daño hepático crónico para evaluar la presencia de varices gastroesofágicas por hipertensión portal.

### HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) constituye un agente patógeno muy importante en el mundo, siendo una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, produciendo tanto enfermedad aguda como crónica. Las personas crónicamente infectadas son la principal fuente de infección y tienen mayor morbimortalidad asociada a enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma. Se estima que existen alrededor de 300 millones de personas infectadas crónicamente, produciendo una mortalidad anual de 25 000 personas. Su prevalencia varía ampliamente en diferentes regiones en el mundo, el 45% de la población mundial reside en zonas de alta endemicidad (> 8% de portadores crónicos) como son los países de Asia, África e islas del Pacífico. Chile es un país de baja endemicidad.

La principal fuente de contagio son los pacientes infectados que poseen viriones completos en su sangre y esto puede ocurrir en el periodo de incubación, en la fase aguda o en portadores crónicos que tienen replicación viral. Las vías principales de transmisión son la parenteral, sexual y perinatal. El riesgo de una infección postransfusional

ha descendido considerablemente en el mundo desde que se implementó la detección de HBsAg en forma rutinaria en los bancos de sangre. La transmisión vertical se produce cuando la madre tiene viriones circulantes en la sangre. Más de un 90% de los niños que nacen de una madre HBeAg (+) y un 15% a 20% de los que nacen de una madre anti HBeAg (+) se infectan. El niño se infecta al nacer por exposición con sangre infectada a través de las mucosas o lesiones cutáneas. La transmisión transplacentaria ocurre en menos del 5% de los casos, cuando la mujer embarazada sufre una hepatitis aguda en el tercer trimestre del embarazo o si es portadora crónica con niveles de DNA elevados y HBeAg positivo.

La infección por VHB persiste en forma crónica mientras más temprano se adquiera en el curso de la vida, así ocurre en recién nacidos o en niños lactantes la evolución a la cronicidad es de un 90% a diferencia si esta infección se adquiere, en edad adulta lleva a la cronicidad en solo un 5%. La transmisión vertical es muy importante en países con alta endemicidad de VHB.

El diagnóstico de hepatitis crónica por VHB se basa en la alteración de la función hepática y la persistencia del HBsAg que supera los 6 meses. Generalmente los niños con infección crónica se detectan en forma casual, al ser estudiados por tener algún factor de riesgo, habitualmente están asintomático o presentan algún síntoma inespecífico. Los hallazgos del estudio serológico van a depender si la infección se encuentra en fase de replicación viral o no (tabla 1).

La hepatitis crónica adquirida ya sea en la infancia, en la adolescencia o edad adulta puede evolucionar con episodios de reactivación viral, reaparición de disfunción hepática, aparición de mutantes virales o sobreinfectarse con virus delta.

Tabla 1. Hepatitis crónica VHB, diagnóstico por anticuerpos

	Fase replicativa	Fase no replicativa
HBsAg	(+)	(+)
HBeAg	(+)	(-)
IgM anti HBc	(-)	(-)
IgG anti HBc	(+)	(+)
Anti HBe	(-)	(+)

En individuos con infección crónica con el VHB la progresión de las lesiones hepáticas se observan cuando hay evidencias serológicas de replicación viral activa, HBeAg (+) y DNA VHB. El tratamiento con interferón es la única terapia efectiva en niños con hepatitis B crónica, lográndose que desaparezca el antígeno e y el DNA VHB en 30% a 50% de los pacientes tratados. El tratamiento está indicado en pacientes con infección crónica en fase replicativa, con elevación de las transaminasas y lesiones leves a moderadas histológicamente.

La infección crónica por VHB esta asociada a un gran riesgo de desarrollar cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Por esta razón se ha implementado la detección de HBsAg en forma obligatoria en los bancos de sangre. Por otra parte la implementación de programas de vacunación contra la hepatitis B durante los primeros meses de vida en muchos países de alta endemia, se ha logrado disminuir la prevalencia de infección por VHB y las tasas de hepatocarcinoma. La vacuna del VHB es HBsAg producido por ingeniería genética, se administra 10 mg por vía intramuscular en 3 dosis (0,1 y 6 meses) y en niños mayores de diez años la dosis se aumenta a 20 mg. Debe administrarse a todo niño con alguno de los siguientes factores de riesgo: personal de salud, recién nacido de madre portadora, pacientes en hemodiálisis, trasplante hepático con o sin infección por VHB, familiares o contactos de portadores crónicos, pacientes inmunodeprimidos, homosexuales, prostitutas, viajeros a zonas endémicas y drogadictos parenterales.

### HEPATITIS CRÓNICA POR VHC

La infección por VHC fue identificada en 1989 como la mayor causa de hepatitis postransfusional no A no B y desde esa fecha la infección por VHC ha disminuido en forma significativa debido a la implementación de exámenes de rutina en los bancos de sangre para descartar su presencia en sangre y otros hemoderivados.

Se estima que existen alrededor de 170 millones de personas infectadas en el mundo y poco se conoce acerca de la infección en niños, algunos estudios indican que alrededor de un 7% de las madres infectadas transmiten la infección a sus hijos recién

nacidos y la principal vía de transmisión en niños infectados ha sido a través de productos sanguíneos contaminados. En Chile es el segundo agente etiológico más importante de hepatitis crónica y cirrosis hepática después del alcohol. La prevalencia de anticuerpos anti VHC en donantes de sangre en Chile es de alrededor de un 0,3%. La principal vía de transmisión es la parenteral, siendo en algunos países la drogadicción endovenosa el mayor factor de riesgo; la transmisión sexual y vertical es de muy baja prevalencia.

La mayoría de los pacientes infectados son oligosintomáticos en la fase aguda de la infección y si esta persiste se hace crónica en un 80% de los casos. La evolución crónica es silenciosa durante años y el diagnóstico generalmente se realiza al detectar elevación de transaminasas, por un seguimiento en pacientes transfundidos o de alto riesgo.

La hepatitis crónica por VHC generalmente se sospecha en aquellos pacientes con factores de riesgo, que presentan elevación de transaminasas las cuales pueden evolucionar con oscilaciones, periodos de normalización transitoria, con valores estables o intensas elevaciones. Actualmente es posible detectar anticuerpo anti VHC por técnica de Elisa, este método se ha introducido en los bancos de sangre para la detección de rutina de portadores crónicos de VHC, siendo necesario realizar su confirmación con otros métodos como el RIBA. La infección se puede confirmar por la presencia de RNA viral en suero con reacción en cadena de polimerasa (PCR) y cuantificar conociendo la carga viral. Estos dos últimos métodos se utilizan para monitorear el tratamiento antiviral y la desaparición viral.

En cuanto al tratamiento, las terapias antivirales efectivas son muy necesarias actualmente. Existen escasas publicaciones mostrando los resultados del tratamiento con interferón (IFN) en niños y la respuesta varía entre 0 y 45%. Mas recientemente se ha realizado tratamiento combinado con IFN más ribavirina mejorando sustancialmente la respuesta en adultos. Una forma de IFN de acción prolongada (pegilado) ha mostrado ser tan eficaz como la terapia combinada. El uso de esta terapia pudiera tener beneficios en niños ya que se administra una vez por semana y se obtienen niveles aceptables en sangre de pacientes adultos.

## HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS HEPATITIS DELTA

El virus delta es un virus RNA que es incapaz de replicarse sin la presencia de VHB. Los pacientes que son portadores crónicos asintomáticos de VHB al sobreinfectarse con VHD pueden presentar una hepatitis muy activa y a veces fulminante.

La infección con VHD se asocia principalmente al uso de drogas endovenosas. Las zonas de mayor prevalencia se encuentran al sur de Europa, en Medio Oriente, India y África. En Chile no se han demostrado sujetos con VHB que se hayan sobreinfectado con VHD.

## HEPATITIS CRÓNICA AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune (HA) es una enfermedad inflamatoria crónica con destrucción progresiva del hígado produciendo necrosis, fibrosis y cirrosis. Diferentes estudios sugieren que es una enfermedad en que existe una predisposición genética multifactorial que acoplada a algún factor desencadenante se gatilla una respuesta autoinmune dirigida contra los hepatocitos. La predisposición genética es un hecho reconocido en la HA llegándose a considerar la presencia de HLA-DR3 y DR4, como factores de riesgos por sí mismos para desarrollar la enfermedad.

Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes (10 a 30 años) que a varones. No existe ninguna característica clínica propia de la HA y el cuadro se puede manifestar desde un paciente asintomático con solo alteración de las pruebas de laboratorio, como una hepatitis aguda vírica, con anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, ictericia, coluria y acolia pero en el examen físico encontrar signos de enfermedad hepática crónica. La encefalopatía puede desarrollarse rápidamente y en algunas ocasiones la respuesta inmune es tan importante que se manifiesta con falla hepática fulminante o subfulminante. La forma crónica es menos frecuente, con síntomas inespecíficos como anorexia, adinamia y los hallazgos físicos de enfermedad hepática crónica hacen sospechar el diagnóstico o en algunos pacientes la enfermedad debuta con la complicaciones de la cirrosis hepática, como la aparición de ascitis, hemorragia digestiva y encefalopatía.

La HA se puede asociar a otras enfermedades inmunológicas como tiroiditis autoinmune, colitis ulcerosa, colangitis esclerosante, artritis reumatoidea, glomerulonefritis, S. de Sjögren, anemia hemolítica, esclerodermia, vasculitis. Más infrecuentes son la uveítis, alveolitis y miocarditis.

En el laboratorio es frecuente la elevación de transaminasas en forma moderada entre 200 a 400 U/ml, con menos frecuencia se puede encontrar valores muy elevados y en etapas tardías de la enfermedad incluso pueden estar normales. La bilirrubinemia y fosfatasas alcalina pueden estar elevadas hasta niveles moderados. La elevación de inmunoglobulina G y la hipergammaglobulinemia es característica de esta patología. Estos hallazgos junto a la positividad de alguno de los siguientes autoanticuerpos: antinuclear (ANA), antimúsculo liso (AML), antimicrosomal hígado riñón (LKM), en títulos elevados es diagnóstico.

Actualmente la HA se clasifica en 2 tipos según la positividad de los anticuerpos: Tipo I (ANA (+) con o sin AML (+)) y Tipo II (LKM (+)). Desde el punto de vista clínico tiene importancia la HCA tipo II, ya que esta forma se presenta en niños de menor edad y con mayor frecuencia puede evolucionar con una enfermedad más agresiva.

El estudio histológico de la biopsia hepática es inespecífico pero es necesario para precisar el grado de inflamación, necrosis y grado de fibrosis. En los casos avanzados puede pesquisar incluso cirrosis hepática al momento del diagnóstico, lo cual tiene importancia pronóstico ya que estos casos tendrán un menor grado de respuesta al tratamiento.

Debe realizarse siempre el diagnóstico diferencial con otras patologías del hígado de curso crónico como: hepatitis por VHB y VHC, enfermedad de Wilson, déficit alfa 1 antitripsina, hepatitis por droga, hemocromatosis y colangitis esclerosante.

La HCA no tratada progresará a un daño hepático mayor produciendo posteriormente insuficiencia hepática. El objetivo del tratamiento de la HCA es conseguir la remisión completa de la actividad de la enfermedad que se define por desaparición de los síntomas, normalización de las transaminasas y disminución de la actividad inflamatoria hepática.

Los esquemas de tratamiento propuestos contemplan el uso de prednisona y/o

Tabla 2. Mecanismos de hepatotoxicidad

Toxicidad predecible	Toxicidad impredecible
Dosis dependiente	Dosis independiente
Reproducible en animales	No reproducible en animales
Hepatotoxicidad directa de la droga	Hepatotoxicidad por idiosincrasia
No requiere exposición previa Ej: paracetamol	Requiere exposición previa

azatioprina. Algunos pacientes no responden al tratamiento convencional porque una proporción de estos han iniciado el tratamiento en una etapa muy avanzada de su enfermedad o a pesar del tratamiento por causas que se desconocen la hepatopatía progresa hacia la cirrosis hepática. Se ha propuesto como terapia alternativa de estos pacientes que no responden, el uso de ciclofosfamida y ciclosporina y en aquellos que no responden a ninguna terapia el único tratamiento eficaz es el trasplante hepático.

#### HEPATITIS CRÓNICA POR DROGA

Las drogas representan una importante causa de enfermedad hepática y puede producir manifestaciones clínicas e histológicas semejantes a una hepatitis viral y autoinmune. Cualquier droga es un potencial inductor de hepatitis crónica y debe ser considerado al registrar los antecedentes del paciente. Existen dos mecanismos a través de los cuales las drogas pueden causar daño hepático: toxicidad predecible o intrínseco y toxicidad impredecible o idiosincráticas (tabla 2).

No existe una forma de manifestación clínica característica, siendo las más frecuentes el daño hepático citolítico, agudo colestásico, mixto (citolítico-colestásico), insuficiencia hepática fulminante y esteatosis hepática.

Dadas las manifestaciones clínicas inespecíficas y la dificultad en establecer el diagnóstico confiable de hepatotoxicidad se

han propuesto los siguientes criterios: relación cronológica entre la administración de la droga y el comienzo del cuadro clínico, resolución del cuadro clínico una vez que la droga se suspende, respuesta a la readministración del fármaco, resultados de estudios bioquímicos hepáticos y conocimiento previo de la hepatotoxicidad de la droga involucrada.

No existe un tratamiento específico, por lo que frente a la sospecha de hepatotoxicidad de un fármaco debe suspenderse y vigilar la evolución clínica y de laboratorio posterior. Toda droga es potencialmente hepatotóxica y por lo tanto debe realizarse vigilancia continua al administrar cualquier fármaco.

#### REFERENCIAS

1. *Evans J S*: Acute and chronic hepatitis. Eds: Willie R, Hyams JS: In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, W.B. Saunders Co., USA, 1999; 600-23.
2. *Trivedi P, Mowat A*: Chronic hepatitis. Eds: Suchy FJ: *En Liver Disease in Children*, Mosby-Year Book, Inc., USA, 1994; 510-22.
3. *Roberts EA*: Drug-induced liver disease in children. Eds: Suchy FJ: *En Liver Disease in Children*, Mosby-Year Book, Inc., USA, 1994; 523-49.
4. *Alegría S, Morales M, Vildósola J, Hurtado C y Brahm J*: Infección con los virus de la hepatitis B y C en niños con trastornos congénitos de la coagulación. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 638-42.
5. *Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al*: Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.