

DR. JAVIER BRAHM BARRIL

Definición

Se define como hepatitis crónica, a un conjunto de enfermedades hepáticas caracterizadas por inflamación hepática persistente y aspectos histológicos característicos.

Sus diferentes etiologías pueden ser sospechadas y/o confirmadas por aspectos clínicos y exámenes complementarios, con biopsias hepáticas con diferentes grados de especificidad.

Hasta hace algunos años, el diagnóstico de hepatitis crónica sólo se podía hacer después de 6 meses de persistente actividad inflamatoria bioquímica y requería la confirmación histológica. Sin embargo, en la actualidad podemos hacer el diagnóstico al momento de la consulta inicial y en ocasiones la realización de la biopsia hepática está contraindicada.

Por otra parte, la antigua clasificación consideraba dos formas histológicas de presentación: hepatitis crónica activa y hepatitis crónica persistente, entidades independientes, sin evolución entre ellas. Actualmente se considera mucho más adecuado señalar el grado de actividad inflamatoria (“grading”), pudiendo ser leve, moderado o severo y comprometer la zona portal, periportal y lobulillar. Además debe consignarse la presencia de fibrosis y cirrosis (“staging”).

Etiología

Las principales causas de hepatitis crónica son:

- Autoinmunidad (Hepatitis autoinmune)
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- Drogas: Nitrofurantoína, Metildopa, Metotrexato

Formas de presentación

Comienzo insidioso: síntomas generales e inespecíficos por tiempo variado (semanas o meses), seguidos de signos y síntomas de daño hepático crónico e insuficiencia hepática.

Comienzo agudo: similar a otras causas de hepatitis aguda, como por ejemplo el virus de hepatitis A. En ocasiones excepcionales, puede incluso tener una presentación “fulminante”, con insuficiencia hepática y encefalopatía, sin evidencias de enfermedad hepática previa.

Daño hepático crónico: síntomas y signos de insuficiencia hepática crónica y de hipertensión portal (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva,...).

Asintomático: casos diagnosticados al estudiar pacientes con hallazgos de signos físicos de daño hepático crónico y/o alteraciones de laboratorio o de imágenes.

Diagnóstico

Las hepatitis crónicas comparten elementos clínicos y de laboratorio, pero a su vez pueden tener características propias y exámenes específicos.

Los elementos del diagnóstico sindromático de hepatitis crónica son:

Historia clínica: síntomas generales y específicos, antecedentes personales y familiares relevantes.

Laboratorio: elevación variable de transaminasas y de bilirrubina, con diversos grados de hipoprotrombinemia, según la forma clínica de presentación.

Imágenes: puede existir hepatomegalia en estadios iniciales, y luego disminución del tamaño hepático y diversos grados de esplenomegalia. En etapas más avanzadas se puede detectar ascitis.

Biopsia hepática: confirma alteraciones de la arquitectura lobulillar con distintos grados de infiltración inflamatoria portal, que erosiona la placa limitante. Puede haber además diversos grados de fibrosis y/o cirrosis.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Afecta preferentemente a mujeres, especialmente en la adolescencia y climaterio. Generalmente, es de comienzo insidioso, pero puede tener un comienzo agudo y excepcionalmente una presentación “fulminante”.

Además de síntomas generales, como astenia y adinamia, con alta frecuencia pueden presentar síndrome febril y poliartalgias. Otras manifestaciones extrahepáticas posibles son: tiroiditis crónica con hipoti-

roidismo, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, artritis, esclerodermia y vasculitis.

Laboratorio

Además de los aspectos propios de todas las hepatitis crónicas, el laboratorio se caracteriza por la presencia en títulos altos de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y excepcionalmente anti LKM1. Además elevación de inmunoglobulinas, especialmente IgG y de VHS.

Biopsia hepática

Los elementos característicos son la marcada actividad inflamatoria, con infiltrado a predominio linfocitos y células plasmáticas, con formación de rosetas.

Tratamiento

La terapia inmunosupresora es altamente efectiva en el control de los síntomas, mejoría de las alteraciones de laboratorio y en modificar la historia natural de esta enfermedad. Es más, la respuesta terapéutica puede constituirse como un “elemento diagnóstico” (prueba terapéutica).

Esta terapia se basa en el uso de corticoides con o sin azatioprina.

Prednisona = 0,5 mg/kg como dosis de inicio, con reducción posterior según respuesta clínica.

Azatioprina = 1-2 mg/kg, que también debe regularse según el caso.

El período de tratamiento es prolongado, en la mayoría de los casos en forma indefinida, dado la alta posibilidad de recaídas. Sin embargo, hay casos seleccionados en que podría ser posible la suspensión de la terapia.

HEPATITIS POR VIRUS C

Es una de las principales causas de hepatitis crónica y principal causa de trasplante hepático de adultos en la actualidad. Sobre el 80% de los casos de infección con el VHC evolucionarán a la cronicidad. La principal forma de contagio es la exposición a transfusiones de sangre o derivados (antes de su estudio en los Bancos de Sangre), drogadicción intravenosa y otras conductas de riesgo. Sin embargo, en el 40-50% de los casos no hay factores de riesgo conocidos (“formas esporádicas”).

Su forma de presentación más frecuente es asintomática con alte-

raciones de laboratorio y en otros, sólo con síntomas generales (adinamia, fatigabilidad). Sólo tardíamente aparecen ictericia o signos de enfermedad hepática crónica e hipertensión portal.

Laboratorio

Las alteraciones de laboratorio son habitualmente leves, incluyendo casos con exámenes funcionales hepáticos normales.

El diagnóstico se sospecha por la detección de los anticuerpos (medidos por técnicas de ELISA). Posteriormente es necesario confirmar la presencia de viremia, cualitativa (por técnica de PCR) o cuantitativa/carga viral (técnicas de bDNA). Idealmente debería investigarse además el genotipo viral (especialmente conocer si se trata del genotipo 1), por tener importancia pronóstica, particularmente en relación al tratamiento.

Biopsia Hepática

Son elementos sugerentes de hepatitis crónica por VHC, la presencia de folículos linfoides, y grados leves de hemosiderosis y esteatosis macrovesicular.

Tratamiento

Después de numerosos intentos de terapia antiviral, en la actualidad el tratamiento recomendado es la combinación de Interferon (3 MU x 3 veces a la semana) y Ribavirina (800-1.200 mg/día). Los plazos recomendados son 12 meses en los genotipos 1 y 6 meses en los otros casos. La viremia persistente a la mitad del tratamiento, sugiere falla en la terapia, por lo que esta debería ser suspendida. Las tasas de respuesta sostenida (6 meses después del término de la terapia), es del 40-50%.

Recientemente se ha elaborado PEG-Interferon, lo que ha permitido prolongar su vida media y aumentar su actividad antiviral. La utilización de los “Interferones pegilados” asociados a ribavirina parece ser la terapia del presente y futuro.

El uso y monitorización de estos tratamientos requiere disponer de la adecuada tecnología (biología molecular) y por lo tanto, deberían estar restringidos a centros de referencia o profesionales calificados.

HEPATITIS POR VIRUS B

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con hepatitis aguda B desarrollarán hepatitis crónica, con distintos grados de enfermedad

hepática. Este porcentaje aumenta aproximadamente al 90% en casos de transmisión madre-hijo (transmisión vertical).

En nuestro medio, hay una estrecha relación entre esta infección y conductas de riesgo (homosexualidad, promiscuidad, drogadicción, ...) y factores laborales (personal de salud).

Laboratorio

La presencia de infección con el VHB se certifica por la presencia del HBsAg, siempre acompañado del anticuerpo Anti-HBc total. Para definir el grado de replicación viral y de la actividad de la enfermedad, es necesario además investigar la presencia del HBeAg y su respectivo anticuerpo (Anti-HBe) y del DNA-VHB en el suero (PCR o bDNA).

Biopsia Hepática

Aparte de las características generales de todas las hepatitis crónicas, en estos es posible demostrar la infección con el VHB. Esto se logra con la investigación del HBsAg en el citoplasma de los hepatocitos por la tinción de Shikata. También se puede investigar la presencia del HBcAg por técnicas inmunohistoquímicas.

Tratamiento

También debe ser realizado en centros de referencia o profesionales calificados, utilizando técnicas de diagnóstico virológicas modernas.

Las alternativas de tratamiento en la actualidad son Interferon o Lamivudina.

El Interferon en dosis de 5 MU x 3 veces a la semana por 4-6 meses es la droga de elección, particularmente en casos con corta historia de infección, baja carga viral y elevado nivel de transaminasas. En estos, las tasas de respuestas favorables (seroconversión del HBeAg al Anti-HBe) son de aproximadamente 40-50% de los casos.

La Lamivudina en dosis de 100-150 mg/día por plazos no bien definidos (1-2 años) es la otra alternativa, particularmente en pacientes muy descompensados, incluyendo a aquellos candidatos a trasplante hepático. Sin embargo, la Lamivudina puede desencadenar la emergencia de mutaciones del VHB (región YMDD), con resistencia posterior a esta droga.

HEPATITIS POR DROGAS

Actualmente las drogas son una causa infrecuente de hepatitis crónica, y dentro de ellas están la nitrofurantoína, metildopa y metotrexato. El

conocimiento de éstas y otras drogas capaces de producir daño hepático y su posterior suspensión, han contribuido a su diagnóstico de excepción.

El laboratorio no tiene características especiales, sin que existan marcadores diagnósticos. Por lo anterior hay que excluir otras causas de hepatitis crónica, antes de plantear el diagnóstico de hepatitis por drogas.

En la biopsia hepática puede haber infiltrado en parte eosinófilo en el daño por drogas en general, con marcada esteatosis/fibrosis en el caso del metotrexato, y por nitrofurantoína el aspecto es sugerente de hepatitis autoinmune.

Referencias

- 1.- Sherlock, Dooley Eds, Chronic hepatitis. En *Disease of the Liver and Biliary System*. Blackwell, 11ª edición; 2002: capítulo 19: 321-33.
- 2.- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 435-56.
- 3.- Asociación Chilena de Hepatología. Registro de incidencia de hepatitis crónica. *Gastr Latinoam* 1999; 10: 199-202.
- 4.- Alvarez F, Berg PA, Bianchi F B et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 5.- Niederau C, Lange S, Heintges T et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.
- 6.- Schalm S, Weiland O, Hansen B et al. Interferon-Ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. Gastroenterology* 1999; 177: 408-13.
- 7.- Zeuzem S, Feinman S V, Rasenack J et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly Peg/Interferon Alfa 2A (Pegasys) for chronic hepatitis C. A multinational, randomized study. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl): 29.
- 8.- Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 257-64.
- 9.- Villeneuve J, Condeary L, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.
- 10.- Hoofnagle J, Di Bisceglie A. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.