

Hepatopatía aguda

Dámaso Infante Pina y Margarita Pich Rosal

Concepto y etiología

El concepto más sencillo de hepatopatía aguda es aquel que la define como una inflamación aguda del hígado por cualquier noxa patológica. Esta definición va más allá del concepto de "hepatitis aguda" atribuido generalmente a las hepatopatías causadas por virus hepatotropos específicos. Numerosas transaminasas son identificadas en los tejidos, pero solamente dos se encuentran en la circulación: la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT-AST) y la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT-ALT). Mientras que las GOT se encuentran en el hígado, el músculo estriado, el intestino, el riñón, el páncreas y los eritrocitos, las GPT están limitadas fundamentalmente al hígado. Así pues, una elevación aislada de las GOT, con GPT normales y sin ningún otro dato bioquímico de alteración hepática, puede corresponder a una lesión de otro órgano. Esta matización la considero importante dado que con cierta frecuencia son remitidos a las unidades de hepatología pacientes con la sospecha de hepatopatía por haberse encontrado unas transaminasas elevadas, siendo clasificados posteriormente como afectos de otra patología (miopatía, anemia hemolítica, pancreatitis, etc.).

Etiología de la hepatopatía aguda

1. Virus hepatotropos específicos: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y otros virus recién descubiertos, como el virus de la hepatitis G (VHG) y el virus de transmisión transfusional (VTT, también denominado virus F).
2. Virus de afectación sistémica: virus de Epstein Barr, citomegalovirus, rubeola, sarampión, herpesvirus, echovirus, adenovirus.
3. Bacterianas y afines: leptospirosis, brucelosis, salmonelosis graves, parásitos, cuadros sépticos en general.
4. Medicamentos: paracetamol, halotano, isoniacida, tetraciclinas, ácido retinoico, antidepresivos, estolato de eritromicina, acetaminofeno, inmunomoduladores, clopromacina, hidantoínas, butazolidonas, anticonvulsivos, ripampicina. Recientemente ha sido añadida a esta larga lista la amoxicilina-clavulánico, de amplio empleo en pediatría. Los datos actuales apoyan la teoría de que la inducción de la hepatitis es debida a una idiosincrasia inmunológica mediada por los antígenos de HLA de clase II.
5. Toxinas naturales y venenos: *Amanita phalloides* y muscarides, fósforo, arsénico, tetracloruro de carbono, tetracloretanos.
6. En el curso de enfermedades de otros órganos: celiacía, enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, colagenosis, SIDA, fibrosis quística.

7. Estadio inicial de enfermedades hepáticas metabólicas o autoinmunes: glucogenosis, fructosemia, galactosemia, enfermedad de Wilson, tirosinemia, hepatitis autoinmune, síndrome de Reye.

Diagnóstico

En el diagnóstico de la hepatopatía aguda deberemos tener en cuenta:

Antecedentes

Existencia de posibles casos de hepatitis A en guarderías, instituciones o intrafamiliares. Convivencia con personas afectas de VHB o VHC. Pacientes sometidos a tratamientos prologados con medicamentos hepatotóxicos. Entre los más habituales tenemos: tratamiento del acné (tetraciclinas, ácido retinoico), de la tuberculosis (rifampicina, isoniacida), de encefalopatías y epilepsias (anticonvulsivos) y pacientes en tratamiento con antidepressivos. Sospecha de ingesta de toxinas o la existencia de alguna enfermedad que cursa con afectación hepática.

Clinica de la hepatopatía aguda

A excepción del fallo hepático agudo, del cual hablaremos posteriormente en el apartado de complicaciones, suele presentar una clínica anodina o muy larvada. Las hepatitis por virus específicos por lo general son asintomáticas en la infancia, presentando solamente una anorexia, astenia y febrícula. Raramente se evidencian los datos clínicos patognomónicos de acolia-coluria. Muchos de los pacientes remitidos por hepatitis agudas son fruto del hallazgo de transaminasas elevadas en exámenes rutinarios. En las virasis de afectación sistémica, o en las enfermedades de otros órganos, predominarán los síntomas propios de la enfermedad de base, habiéndose establecido

el diagnóstico de hepatopatía por los datos bioquímicos alterados. En las hepatitis secundarias a medicamentos, el hallazgo es también fruto del seguimiento analítico.

Pruebas específicas bioquímicas

Screening hepático general

- a) Marcadores de necrosis. El nivel total de transaminasas carece de importancia pronóstica, ya que pacientes con niveles muy altos pueden evolucionar bien en un corto espacio de tiempo, mientras que otros niveles menores pueden tener una evolución tórpida. Las lesiones fugaces, a veces sin sustrato morfológico, suelen ocasionar un aumento pasajero de las enzimas y siempre con predominio de las GPT-ALT, debido a cambios en la permeabilidad de la membrana celular, sin que ello signifique lesión irreversible, mientras que el predominio de GOT-AST traduce una destrucción mitocondrial, índice verdaderamente de lesión más profunda celular. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) es una enzima mitocondrial y su síntesis puede ser fácilmente inducida por múltiples medicamentos o tóxicos que actúan sobre el sistema biotransformador del hígado. Otras enzimas, como la glutamato-deshidrogenasa (GLDH) o la láctico-deshidrogenasa (LDH), son de un empleo menos útil y rutinario en el estudio de daño celular.
- b) Marcadores de colestasis. Se produce un aumento de las fosfatasas alcalinas, de la bilirrubina, del colesterol, de la GGT y de la 5' nucleotidasa.
- c) Marcadores de la capacidad de síntesis del hepatocito. En las hepatopatías agudas no complicadas (fallo hepático agudo) no suele existir compromiso de la síntesis

hepática. Entre los marcadores se encontraría un déficit en la síntesis de albúmina y de colinesterasa sérica, y un alargamiento del tiempo de protrombina.

- d) Otras exploraciones, como pruebas radiológicas, ecografías, gammagrafías o estudio anatomopatológico tras biopsia, no suelen ser necesarias en las hepatopatías agudas no complicadas.

Pruebas encaminadas al diagnóstico etiológico

- a) Hepatitis agudas específicas. Para el VHA: anticuerpos anti-VHA de tipo IgM (de tipo IgG en convalecientes). Ante la sospecha de VHB: HBsAg, HBeAg y anti-HBcAg. En la fase de convalecencia se evidenciará una negativización del HBsAg y del HBeAg, con una positivización del anti-HBsAg. El VHD sólo se sospechará en los pacientes afectados de VHB crónica que sufran una reactivación clínica, evidenciándose el marcador anti-VHD de tipo IgM positivo. Los marcadores del VHC serán los anticuerpos anti-VHC (RIBA 3ª generación) y la determinación del RNA por PCR. El VHE puede ser evidenciado por la presencia de anti-VHE de tipo IgM, y el VHG, por la determinación de RNA viral por PCR y los anti-E2 por Elisa.
- b) Virus sistémicos con afectación hepática. Los más habituales son CMV y virus de Epstein Barr. El diagnóstico de CMV se efectúa mediante la determinación del virus en sangre y orina, la seroconversión de las IgG, la determinación viral en suero por PCR y la determinación del antígeno en los granulocitos. Los marcadores del virus de E. Barr son los anticuerpos heterófilos (test de Paul-Bunnell), la determinación del antígeno nuclear del genoma viral y la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica y anticuerpos de tipo IgM.
- c) Diagnóstico de medicamentos y toxinas. El diagnóstico se efectuará mediante la monitorización de los niveles de medicamento en plasma o la investigación de la toxina o sustancia sospechosa.
- d) Enfermedades sistémicas. Habitualmente las enfermedades sistémicas ya suelen estar diagnosticadas y el hallazgo de pruebas hepáticas alteradas es una consecuencia de las complicaciones, más que un hallazgo inicial.
- e) Enfermedades hepáticas metabólicas y autoinmunes. Si bien el diagnóstico de estos cuadros entra de lleno en el área de los especialistas en hepatología, vamos a revisar someramente los test específicos de diagnóstico inicial.
- Glucogenosis: hipoglucemia, hiperlactacidemia, acidosis metabólica, prueba del glucagón, estudio histológico hepático y cuantificación enzimática en tejidos.
 - Fructosemia: hipoglucemia, sobrecargas específicas y determinación enzimática de fructosa 1-fosfato aldolasa.
 - Galactosemia: hipoglucemia, tubulopatía, presencia de sustancias reductoras en orina y determinación de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa.
 - Enfermedad de Wilson: cupremia, cupruria, ceruloplasmina y cobre hepático.
 - Tirosinemia: aminoacidemia, aminoaciduria, succinilacetona en orina y alfa-fetoproteína.
 - Hepatitis autoinmunes: inmunoglobulinas y autoanticuerpos específicos.

- Síndrome de Reye: habitualmente existe una enfermedad prodrómica, generalmente de etiología vírica, seguida de encefalopatía aguda, grave, no inflamatoria, con muestra de LCR que no contenga más de 8 leucocitos/ml. Suele ir acompañado de hipoglucemia y amonio normal o discretamente elevado.

Frecuencia, evolución y complicaciones

Frecuencia

El avance en el conocimiento de datos epidemiológicos y etiológicos de los virus causantes de las denominadas hepatitis víricas ha conllevado la aplicación de medidas preventivas generales, y la posibilidad de disponer de inmunoprofilaxis pasiva y activa. La aplicación de dichas medidas ha disminuido espectacularmente la morbilidad y mortalidad de estas enfermedades en aquellos países donde se ha podido aplicar. El VHA es con mucho la causa más frecuente de hepatitis, si bien ha disminuido espectacularmente debido a las mejoras sanitarias generales. Aún existen brotes en guarderías, donde asisten niños con pañales, y la consiguiente posibilidad de contaminación fecal, y por contaminación de alimentos (pastelería y mariscos). El virus se excreta por las heces durante 2 semanas antes de que aparezca la ictericia y un periodo semejante después de que aparezca la clínica. La problemática se agrava dado que en el 90% de los casos, en menores de 5 años, la época de más contagio, la hepatitis es subclínica. La prevalencia en nuestro medio es de un 5 % en la infancia y llega hasta un 15 % en la adolescencia. Aproximadamente 25 casos por cada 100.000 habitantes. La hepatitis por VHB en estos momentos en nuestro

medio se puede considerar excepcional, y sólo puede verse en niños emigrantes o adoptados de otros países, que no han sido sometidos a la vacunación anti-VHB. La hepatitis por VHC es la que representa en la actualidad la máxima preocupación para los hepatólogos dado que no existe inmunoprofilaxis pasiva ni activa. Gracias a las medidas preventivas adoptadas en los bancos de sangre desde 1989, en las unidades de diálisis, al empleo de la eritropoyetina recombinante y a otras medidas sanitarias, el riesgo de contagio ha disminuido extraordinariamente en el entorno pediátrico. El riesgo en la actualidad queda conferido a la transmisión vertical por madres VHC +, a posibles infecciones nosocomiales en el medio hospitalario y a casos esporádicos de infección, cuya fuente es difícil de encontrar. La prevalencia en la infancia se estima en alrededor de un 2%. La hepatitis por VHE suele presentarse en forma de brotes epidémicos en países en vías de desarrollo, siendo endémica en algunas zonas del continente asiático. Es poco probable que en los países desarrollados se presenten brotes de hepatitis debidas al virus E, y los casos descritos parecen ser que son importados por viajeros más que ser debidos a epidemia local. La prevalencia de anticuerpos anti-HVE en donantes de sangre es del 2% en países del norte de Europa, del 3% en EE.UU., del 6,8 % en España y del 70% en Tailandia. Sin embargo, el VHE de forma global es una amenaza para la salud. Se ha descrito su transmisión vertical con significativa morbilidad y mortalidad perinatal. En una publicación reciente se han descrito dos casos de evolución fatal por hepatitis fulminante. Dicha hepatitis había sido contraída durante una estancia en un país asiático. La única publicación en nuestro país a nivel pediátrico describe una prevalencia de anticuerpos del 5,3 %. Con respecto al VHG, todavía en estudio, nuestro estudio en la

población pediátrica sana aporta unos datos de prevalencia de exposición al virus del 6%. Sin embargo, no hemos diagnosticado, ni han sido publicados, casos de hepatitis aguda, hepatopatía crónica o fulminante en la población pediátrica. Ha sido demostrado el contagio por vía parenteral, tanto con transfusiones de sangre como con hemoderivados. Todavía entre un 20% y un 30%, según diferentes estudios, de las hepatitis agudas y esporádicas, y entre un 10% y un 20% de las hepatitis crónicas y de las hepatitis postransfusionales, quedan sin clasificar etiológicamente, tipificándose de no A-no E.

Han disminuido también, debido a una mejora de los accidentes domésticos, las hepatitis secundarias a toxinas naturales y venenos, así como las bacterianas y afines, que en estos momentos son excepcionales. Han aumentado las secundarias a medicamentos, por un mayor consumo y un mejor conocimiento de los efectos adversos. Las hepatopatías agudas secundarias a enfermedades sistémicas tienen una incidencia asociada a la de la enfermedad de base en la población.

Evolución y complicaciones

Al haber disminuido la prevalencia, también lo ha hecho la incidencia de complicaciones. La norma es que las hepatitis evolucionen a la curación espontánea, pero aproximadamente el 0,2-1% de las hepatitis pueden evolucionar hacia una insuficiencia hepática aguda (larvada-fulminante). Sólo el VHB y el VHC pueden evolucionar a la cronicidad. El VHC es en la actualidad el responsable de prácticamente todas las hepatitis crónicas de origen vírico en la infancia. Algunos fármacos y tóxicos, como el halotano, paracetamol, fósforo, la toxina de la *Amanita phalloides* y otros, pueden dar lugar a un coma hepático agudo, así como a algunas enfermedades metabólicas

hepáticas, tales como la galactosemia, la fructosemia, la tirosinosis y la enfermedad de Wilson. Las hepatitis por medicamentos evolucionan favorablemente tras la retirada del fármaco, y en las secundarias a otras enfermedades, la bioquímica suele mejorar pareja a la mejoría clínica de la patología de base. El síndrome de Reye es una enfermedad preferentemente pediátrica y sólo excepcionalmente se encuentra en el adulto. La incidencia ha sido estimada en 3-6 casos por 100.000 nacidos de menos de 18 años. Un 30% puede desarrollar una insuficiencia hepática grave.

La insuficiencia hepática aguda (larvada o fulminante) podría definirse como una serie de manifestaciones clínicas que son consecuencia de una disminución o ausencia de la función hepatocelular. Como consecuencia aparecen una serie de manifestaciones clínicas (alteración de conducta, ictericia progresiva, anorexia, hemorragias, disminución del tamaño hepático, fetor hepático, *flapping*, y cuadro de encefalopatía final) y bioquímicas (aumento del tiempo de protrombina >20 seg, hipoglucemia, amoniemia >120 microgramos %, bilirrubinemia, hipoproteinemia y enlentecimiento del EEG). A pesar de la precocidad y agresividad de las medidas terapéuticas, algunos pacientes evolucionan fatalmente, por lo cual son sometidos a un trasplante hepático urgente.

Tratamiento

Las hepatitis agudas carecen de tratamiento médico. Se pueden aplicar una serie de medidas generales, como reposo, dieta blanda y rica en hidratos de carbono, para evitar las náuseas, en la fase aguda, y vitaminoterapia. Las dietas pobres en grasa, tan preconizadas antiguamente, no influyen nada en la evolución de la enfermedad. Los corticoides están

absolutamente contraindicados. El gran progreso de la erradicación de las hepatitis ha estado unido a las medidas de profilaxis pasiva y activa generalizada. Las dosis que se recomiendan son: para el VHA tanto preexposición como postexposición, durante 14 días tras la sospecha de contacto, 0,02 ml/kg de gammaglobulina polivalente vía intramuscular. En los casos de sospecha de contacto susceptibles del VHB se deberá administrar 0,06 ml/kg de gammaglobulina hiperinmune vía intramuscular. No se dispone de inmunopprofilaxis para el resto de las hepatitis. Con respecto a la lactancia materna, no está contraindicada en los casos de madres afectas de VHC, pero es importante obtener consentimiento familiar por escrito aceptando dicha práctica. Las pautas actuales de inmunización activa pueden consultarse en los protocolos de vacunación en la infancia.

En las hepatitis por medicamentos, éstos deben monitorizarse, ajustar las dosis mínimas terapéuticas y valorar la correlación de beneficio-riesgo, dado que además la lesión tisular desaparece con la retirada del fármaco. En las secundarias a enfermedades de otros órganos, se deberá proceder al tratamiento de las mismas. Queda fuera del propósito de este protocolo la consideración a fondo del tratamiento de las enfermedades hepáticas metabólicas y

autoinmunes, así como de la insuficiencia hepática aguda. Ante la sospecha diagnóstica, dichos pacientes deben remitirse urgentemente a los especialistas en hepatología o a las unidades de cuidados intensivos.

Bibliografía

1. Calendario de vacunaciones en España 1995. Asociación Española de Pediatría. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 82.
2. Diamid Sv. The liver and metabolic diseases of Childhood. *Liver Transpl Sur* 1998;4:34-50.
3. Hautekeete ML. HLA Association of Amoxicillin-Clavulanate Induced Hepatitis. *Gastroenterol* 1999;117: 1181-6.
4. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998;101:481-5.
5. Infante D. Prevención de las hepatitis virales: actualización. *An Esp Pediatr* 2000;52 (suppl. 3);48-53.
6. Larrey D. Drug induce liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77-8.
7. Preising R. Clinical evaluation of liver function. Thomas HC, Jones EA (eds.). *Recent advances in hepatology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986;1-12.

NOTAS
