

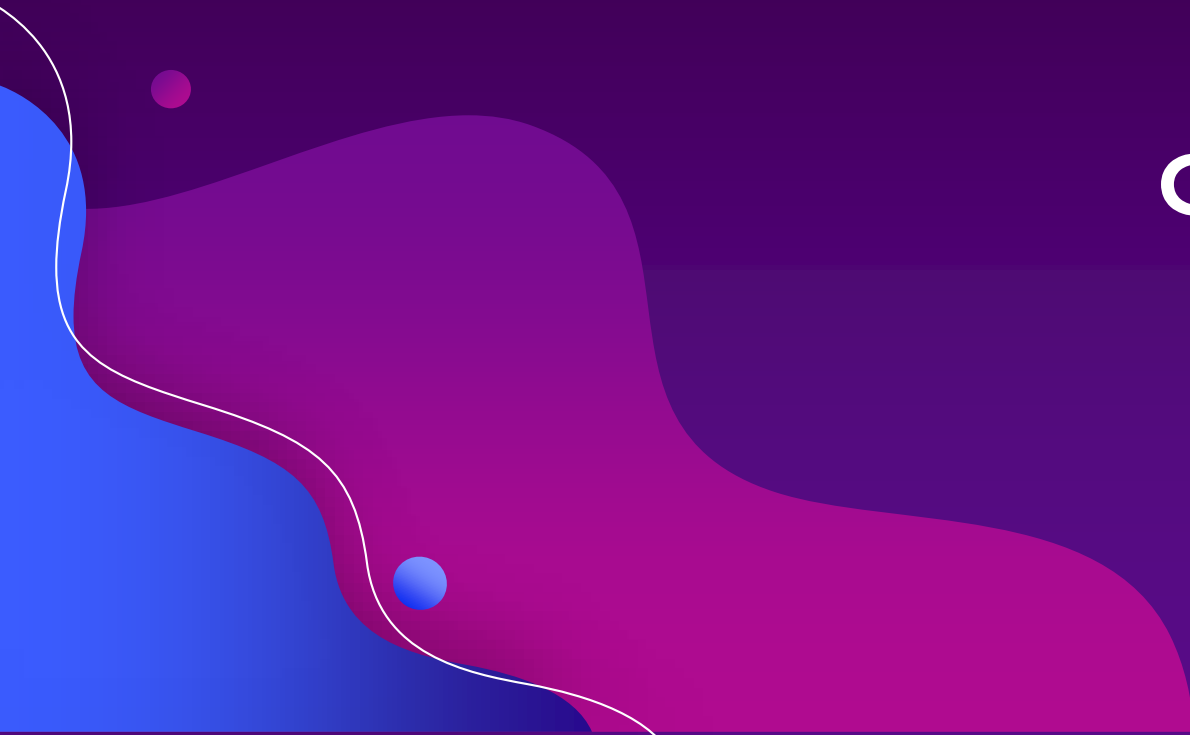
x x x x x x
x x x x x x
x x x x x x
x x x x x x

HEPATITIS CRÓNICA

PRESENTA: Jesus Alberto Perez Dominguez
MATERIA: Medicina Interna
SEMESTRE: 5ª



CONCEPTO





CONCEPTO

Es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado causada por una infección vírica persistente durante >6 meses

Sustrato morfológico se caracteriza por:

- Fenómenos inflamatorios.
- Necrosis celular.
- Fibrosis.

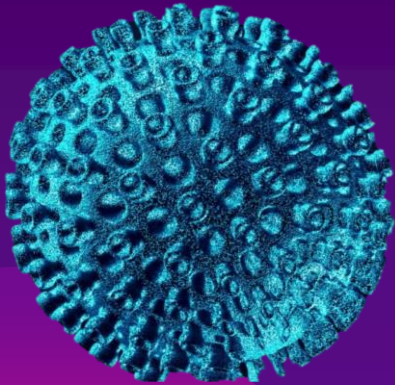


Sigue un curso silente y puede autolimitarse o permanecer estable por tiempo prolongado.



Clasificación

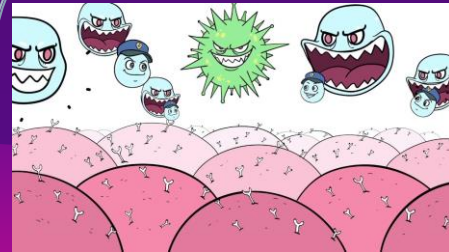
VIRAL



POR FARMACOS



AUTOINMUNITARIA



× × ×
× × ×
× × ×
× × ×

ETIOLOGÍA

E

Es rara
Por trasplantes

B

- Se identifica por HBsAg en el suero
- -10% de la totalidad de la HC

En varones, drogas vía parental, hijos de madres portadoras y individuos inmunodeprimidos

HEPATITIS

Inoculación parental (transfundidos y drogas parentales)

- Se identifica por Acs específicos
- RNA del virus en el suero

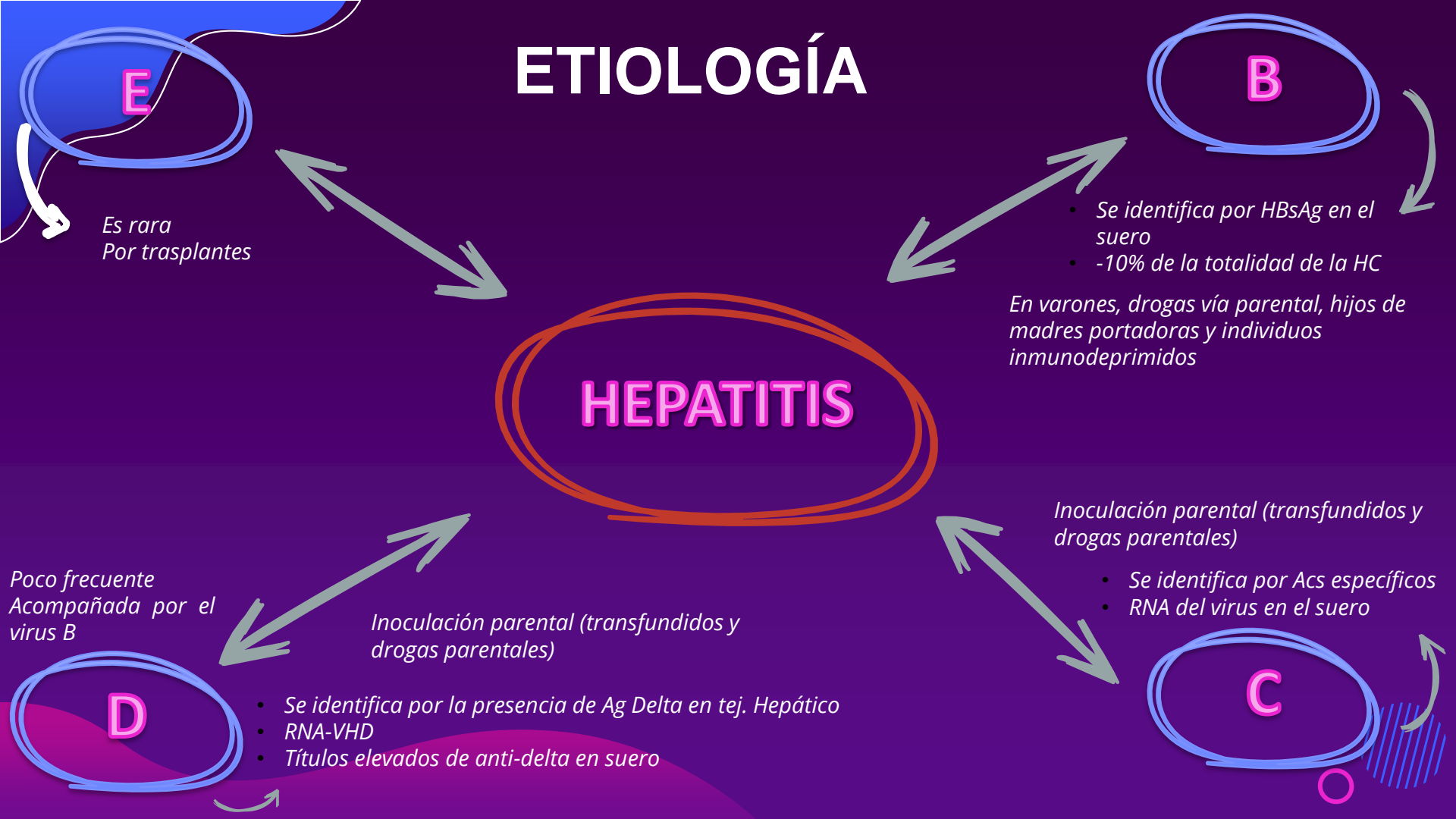
C

Inoculación parental (transfundidos y drogas parentales)

- Se identifica por la presencia de Ag Delta en tej. Hepático
- RNA-VHD
- Títulos elevados de anti-delta en suero

D

Poco frecuente
Acompañada por el virus B



PATOGENIA



*HCB: ataque inmunitario mediado por LT citotóxicos vs hepatocitos
se replica el virus B expresa el antígeno Core
Cronificación: defectos de la producción de interferón o Ag.*



*Hepatitis crónica por virus C y D: no es bien conocida,
mecanismos inmunitarios (génesis de la lesión hepática)*

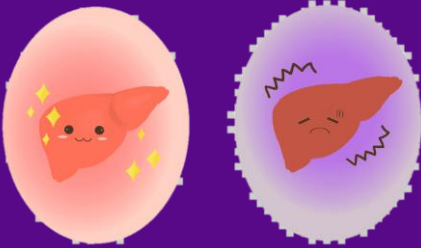


*VHC: daño hepatocelular (mecanismo de citotoxicidad linfocitaria)
Larga duración: eludir la acción del sistema inmunitario, por las
mutaciones de las regiones genéticas del virus*

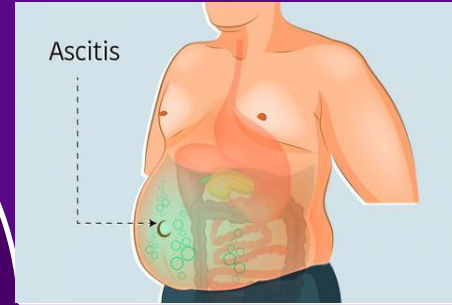


*Progresión de fibrosis: empeoramiento de la enfermedad
Aumento de fiibrogenesis y células estrelladas mediadas por
diversas citocinas: fenómeno de inflamación*

Presencia de astenia, dolor en el hipocondrio derecho u otras molestias poco específicas



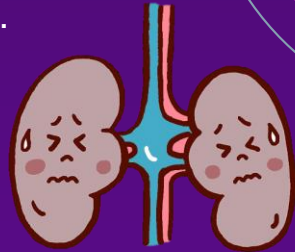
Casos más graves: ictericia o ascitis



EXPLORACIÓN FÍSICA (HEPATOMEGALIA)

EXTRAHEPATICAS

- Artralgias.
- Fiebre.
- Lesiones cutáneas.
- Tiroiditis.
- Enfermedad renal.
- Fibrosis pulmonar.
- Fatiga.



VIRUS B:
Deposito de inmunocomplejos
HBsAg/anti-HBs:
Estructuras vasculares: glomerulonefritis o poliartritis nudosa

VIRUS C
Crioglobulinemia mixta

DIAGNOSTICO HEPATITIS B CRÓNICA

Diagnóstico	HbsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	ADN de VHB
Hepatitis aguda	⊕	⊖	IgM	⊕	⊖	⊕
Período de ventana	⊖	⊖	IgM	±	±	⊕
Recuperación	⊖	⊕	IgG	⊖	±	⊖
Vacunación	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖
Hepatitis crónica HBeAg ⊕	⊕	⊖	IgG	⊕	⊖	⊕
Hepatitis crónica HBeAg ⊖	⊕	⊖	IgG	⊖	⊕	±*

Fases de la infección crónica del VHB					
Fase	ALT (LSN [®])	ADN VHB (IU/ml)	HBeAg	Histología hepática (inflamación/fibrosis)	Progresión a la cirrosis
Immunotolerante	Normal	≥ 10 ⁶	⊕	Mínimo	< 0,5%/año
Immunoactiva HBeAg ⊕	≥ 2x	≥ 20 k	⊕	Moderada a grave	2-5,5%/año
Inactiva	Normal	≤ 2 k	⊖	Necrosis inflamación mínima; fibrosis variable	0,05%/año
Reactivación inmune; HBeAg ⊖ precore mutante	≥ 2x	≥ 2 k	⊖	Moderada a grave	8-10%/año

LA BIOPSIA SE HA CONSIDERADO COMO PATRÓN ORO PARA LA EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA HEPATITIS CRÓNICA



CUADRO 362-1 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de la hepatitis crónica

Tipo de hepatitis	Estudio(s)	Autoanticuerpos	Tratamiento
Hepatitis B crónica	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Raros	IFN- α , PEG IFN- α Fármacos orales: Primera línea: entecavir, tenofovir Segunda línea: lamivudina, adefovir, telbivudina
Hepatitis C crónica	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-LKM1 ^a	Combinación de PEG IFN- α y ribavirina Telaprevir ^b Boceprevir ^b
Hepatitis D crónica	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN- α , PEG IFN- α ^c
Hepatitis autoinmunitaria	ANA ^d (homogéneos), anti-LKM1 (\pm), hiperglobulinemia	ANA, anti-LKM1 anti-SLA ^e	Prednisona, azatioprina
Por fármacos	—	Raros	Interrupción del fármaco
Criptógena	Todos negativos	Ninguno	Prednisona (?), azatioprina (?)

^a Anticuerpos contra microsomas hepáticos renales tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria tipo II y algunos casos de hepatitis C). ^b Administrado como combinación triple con PEG IFN y ribavirina. Entre la redacción y la publicación de este capítulo, se aprobaron dos nuevos fármacos para la hepatitis C, simeprevir y sofosbuvir (véase www.hcvguidelines.org). ^c Los estudios clínicos iniciales sugirieron un beneficio con IFN- α ; PEG IFN es tanto o más efectivo y ya sustituyó al IFN- α estándar. ^d Anticuerpo antinuclear (hepatitis autoinmunitaria tipo I). ^e Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (hepatitis autoinmunitaria tipo III).



TRATAMIENTO HEPATITIS B CRÓNICA

- Interferon α (IFN- α)
- Interferon pegilado (PEG IFN)

Primera línea:

1. Entecavir o tenofovir

Segunda línea

- Lamivudina
- Adefovir dipivoxilo
- Telbivudina

PRONOSTICO

La evolución de la hepatitis B crónica es variable y las secuelas son *cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular*

Mortalidad a 5 años es de 0 a 2% sin cirrosis

14 a 20% con cirrosis compensada

70 a 86% después de la descompensación

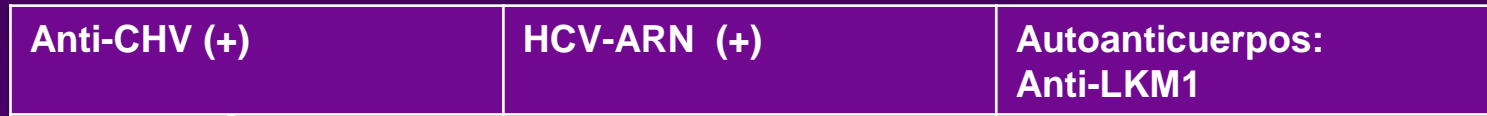
El riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular por (VHB-ARN en suero y el TX)

El Tx antiviral mejora el pronostico y previenen

Disminuye la frecuencia de complicaciones



DIAGNOSTICO HEPATITIS C CRÓNICA



↓
ELISA para detectar anticuerpos

↓
PCR para ARN del VHC



Cuadro 16-6. Fármacos antivirales de acción directa para infección por HCV.

Fármaco	Genotipo(s)	Dosis ¹	Comentario
Inhibidores de la proteasa NS3/4A			
Boceprevir	1	800 mg por VO c/8 h	Utilizado en combinación con Interferón pegilado y ribavirina; ya no se recomienda
Telaprevir	1	1 125 mg por VO c/12 h	Utilizado en combinación con Interferón pegilado y ribavirina; ya no se recomienda En Estados Unidos se canceló la venta de este fármaco
Simeprevir	1 y 4	150 mg por VO c/24 h	Utilizado en combinación con Interferón pegilado y ribavirina o con sofosbuvir
Paritaprevir	1 y 4	150 mg por VO c/24 h	Utilizado en combinación con ombitasvir y dasabuvir; reforzado con ritonavir (100 mg); ² para el genotipo 1b con cirrosis y genotipo 1a, utilizado con ribavirina. Administrado en combinación con ombitasvir, reforzado con ritonavir, y ribavirina para el genotipo 4 ³
Asunaprevir ⁴	1 y 4	200 mg por VO c/12 h	Utilizado en combinación con daclatasvir o con daclatasvir y beclabuvir
Grazoprevir	1	100 mg por VO c/ 24 h	Utilizado en combinación con elbasvir ⁵
Inhibidores de NSSA			
Daclatasvir ⁶	1-6	60 mg por VO c/ 24 h	Utilizado en combinación con sofosbuvir (genotipos 1-6) o con Interferón pegilado y ribavirina (genotipo 4) o con asunaprevir (con o sin beclabuvir; se encuentra en estudios)
Ledipasvir	1, 4-6	90 mg por VO c/ 24 h	Utilizado en combinación con sofosbuvir ⁷
Ombitasvir	1 y 4	25 mg por VO c/ 24 h	Utilizado en combinación con paritaprevir (reforzado con ritonavir) con o sin dasabuvir con o sin ribavirina como se mencionó antes para paritaprevir
Elbasvir	1-6	50 mg por VO c/ 24 h	Utilizado en combinación con grazoprevir
Velpatasvir ⁴	1-6	100 mg por VO c/24 h	Utilizado en combinación con sofosbuvir
Nucleósidos y nucleótidos Inhibidores de la polimerasa NSSB			
Sofosbuvir	1-6	400 mg por VO c/24 h	Utilizado en combinación con Interferón pegilado y ribavirina (todos los genotipos) o con ribavirina sola (genotipos 2 y 3) o con simeprevir (genotipos 1 y 4) o con daclatasvir (todos los genotipos) o con ledipasvir (genotipos 1, 3 y 4) o con velpatasvir
Inhibidores no nucleósidos y no nucleótidos de la polimerasa NSSB			
Dasabuvir	1 y 4	250 mg por VO c/ 12 h	Utilizado en combinación con paritaprevir (reforzado con ritonavir) y ombitasvir, con o sin ribavirina, como se mencionó antes para paritaprevir
Beclabuvir ⁴	1	75 mg por VO c/12 h	Utilizado en combinación con daclatasvir y asunaprevir



PRONOSTICO

La hepatitis C tiene evolución lenta, subclínica, que puede ocasionar cirrosis y carcinoma hepatocelular

La tasa de mortalidad aumentan de manera evidente a 5% por año
Desarrolla cirrosis y carcinoma hepatocelular

Se ha propuesto un sistema de calificación del riesgo que combina edad, género, recuento plaquetario y proporción AST/ALT.

El tratamiento antiviral reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida

El uso de estatinas se relaciona con mejor respuesta virológica al tx antiviral y disminuye la progresión de fibrosis

DIAGNOSTICO HEPATITIS D CRONICA

	ESTUDIOS	ANTICUERPOS	TRATAMIENTO
HEPATITIS D CRONICA	ANTI-HVD (+)	ANTI-LKM3	INTERFERON α (IFN- α) INTERFERON PEGILADO (PEG IFN)
	HDV-RNA (+)		
	HBAsAG (+)		
	IGG ANTI-HBC (+)		

x x x x x
 x x x x x
 x x x x x
 x x x x x

OTROS ESTUDIOS

ECOGRAFIA (SEMESTRALMENTE)

RESONANCIA MAGNETICA

TAC

ELASTOMETRÍA HEPÁTICA

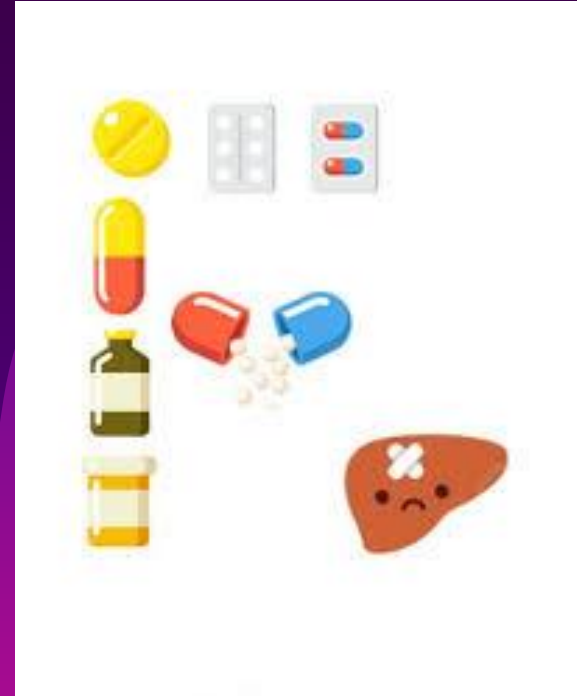




HEPATITIS INDUCIDA POR FARMACOS



En términos generales, la hepatotoxicidad farmacológica no es frecuente en personas con hepatopatías crónicas



Factores de riesgo

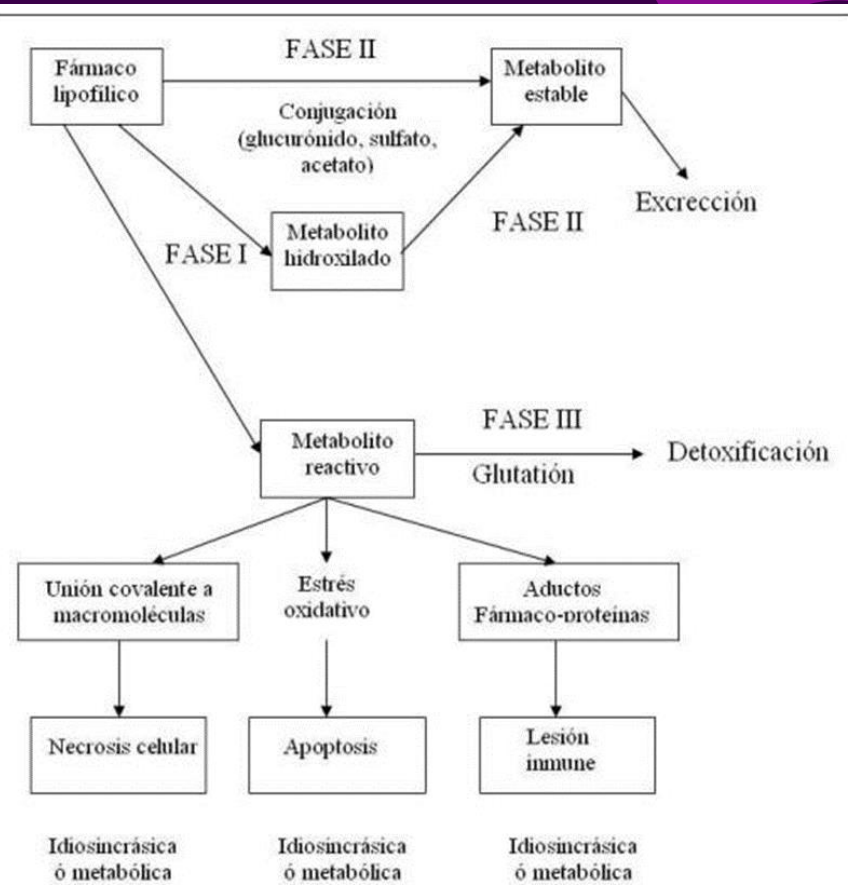
Factores genéticos

Fármaco	Efecto dosis dependiente
Amiodarona	Dosis acumulada: esteatohepatitis
Anticonceptivos orales	Dosis acumulada: asociación con adenomas hepáticos
Bromfenaco	Dosis acumulada: necrosis de hepatocitos
Ciclofosfamida	Dosis altas: necrosis de hepatocitos
Ciclosporina	Dosis altas: lesión colestásica
Cocaína	Dosis altas: necrosis isquémica
Metotrexato	Dosis altas o acumulada: necrosis de hepatocitos, fibrogenesis
Niacina	Dosis altas: necrosis isquémica
Paracetamol	Sobredosis: necrosis de hepatocitos, apoptosis

Tabla 1. Fármacos en los que la aparición de una lesión hepática se ha asociado a la dosis administrada.

Dosis

Metabolismo de los fármacos en el hígado



LESIÓN HEPÁTICA CAUSADA POR FÁRMACOS

1

Toxicidad directa

2

Toxicidad idiosincrásica.

1

Causan anomalías morfológicas que son características razonables y reproducibles para cada toxina

2

La lesión hepática puede ocurrir en cualquier momento durante un periodo breve después de la exposición a la sustancia.

CUADRO 361-1 Algunas características de la lesión hepática tóxica y farmacoinducida

Características	Efecto tóxico directo ^a		Idiosincrásico			Otros
	Tetracloruro de carbono	Acetaminofeno	Amoxicilina-clavulanato	Isoniazida	Ciprofloxacina	Esteroides estrógenos/andrógenos ^b
Toxicidad predecible y relacionada con la dosis	+	+	0	0	0	+
Periodo de latencia	Breve	Breve	Inicio tardío	Variable	Puede ser breve	Variable
Artralgias, fiebre, exantema, eosinofilia	0	0	0	0	0	0
Morfología hepática	Necrosis, infiltración adiposa	Necrosis centrilobulillar	Hepatoceleular mixta/colestásica	Lesión hepatoceleular similar a la de la hepatitis viral	Lesión hepatoceleular similar a la de la hepatitis viral	Colestasis sin inflamación portal

Lesión hepática crónica

Exposición prolongada al producto responsable o bien a la secuela de un daño agudo.

>3-6 meses

Las lesiones crónicas pueden ser:

Necroinflamatorias
Colestásicas
Esteatóxicas
Fibrosis hepática

Cirrosis
Lesiones vasculares
Granulomatosas o neoplásicas.

ASTENIA
ADINAMIA

MOLESTIAS EN
HIPOCONDRIO
DERECHO E
ICTERICIA

HIPOREXIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

FIEBRE

EXANTEMA
CUTÁNEO

EOSINOFILIA EN
SANGRE
PERIFÉRICA

TRATAMIENTO

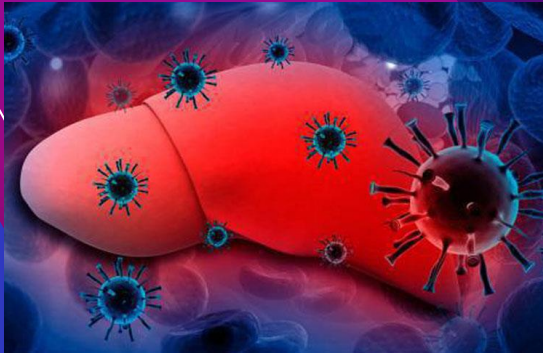
- Gran medida de sostén
- El trasplante hepático puede salvar la vida
- Suspender el fármaco
- Toxinas directas (no debe desviar la atención en la afección renal o de otros órganos)

silibinina para hepatotoxicidad por envenenamiento con hongos

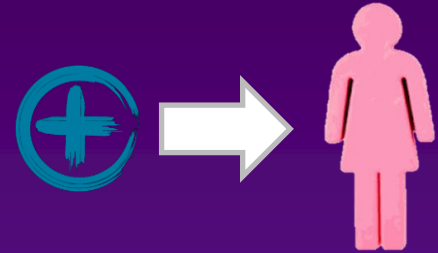


Hepatitis autoinmunitaria

- *Es una hepatopatía necroinflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida*
- *Mediada por una reacción inmunitaria frente a autoantígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno de inmunorregulación.*



EPIDEMIOLOGIA



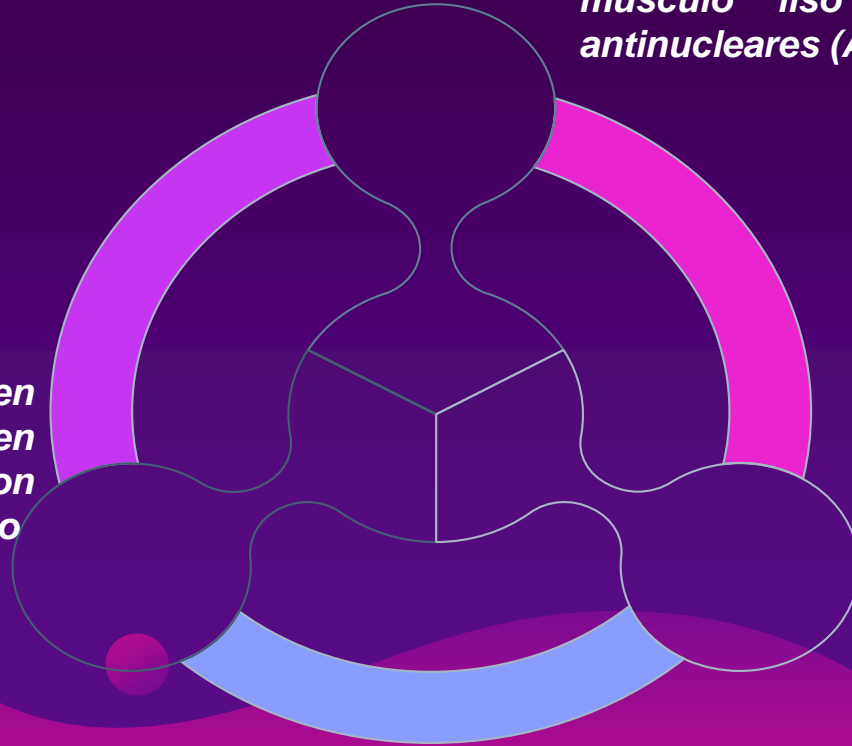
CLASIFICACIÓN

Tipo I: hepatitis autoinmunitaria clásica, anticuerpos contra músculo liso y anticuerpos antinucleares (ANA).

Tipo III: los enfermos carecen de ANA y anti-LKM y poseen anticuerpos reactivos con citoqueratinas del hepatocito

× × ×
× × ×
× × ×
× × ×

Tipo II: se relaciona con anticuerpos contra microsomas de hígado y riñón (anti-LKM)



INMUNOPATOGENIA

Las lesiones histopatológicas hepáticas constan sobre todo de linfocitos T citotóxicos y células plasmáticas

Otras enfermedades: tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus juvenil y síndrome de Sjogren

LOS LINFOCITOS SE SENSIBILIZAN FRENTE A PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA DE LOS HEPATOCITOS Y DESTRUYEN LOS HEPATOCITOS.

1

2

3

4

Son frecuentes los autoanticuerpos Circulantes (antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos). El factor reumatoide y la hiperglobulinemia

Son frecuentes los haplotipos de Histocompatibilidad (HLA) B1, B8, DR3 y DR4



Manifestaciones clínicas

Ictericia progresiva.
Anorexia.
Hepatomegalia.
Dolor abdominal.
Epistaxis.
Fiebre.
Fatiga.
Amenorrea.

Mujer joven de
aspecto sano:
Telangiectasias
Estrías cutáneas
Acné
Hirsutismo
Hepatomegalia.



MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Exantema.

Artralgias.

Queratoconjuntivitis seca.

Tiroiditis.

Anemia hemolítica.

Nefritis.

Coombs-positiva.

Colitis ulcerosa

DIAGNOSTICO HEPATITIS autoinmunitaria

	<i>ESTUDIOS</i>	<i>ANTICUERPOS</i>
<i>AUTOINMUNITARIA</i>	ANA (HOMOGENEOS) (+)	ANA (+)
	ANTI- LKM (+)	ANTI- LKM I
	HIPERGLOBULINEMIA	ANTI-SLA

x x x x x
x x x x x
x x x x x
x x x x x

TRATAMIENTO

REDUCIR ↗
10 A 15 MG/DÍA
↘
30 A 60 MG AL DÍA

ESTÁ INDICADO EN
LA ENFERMEDAD
SINTOMÁTICA

PREDNISONA O
PREDNISOLONA

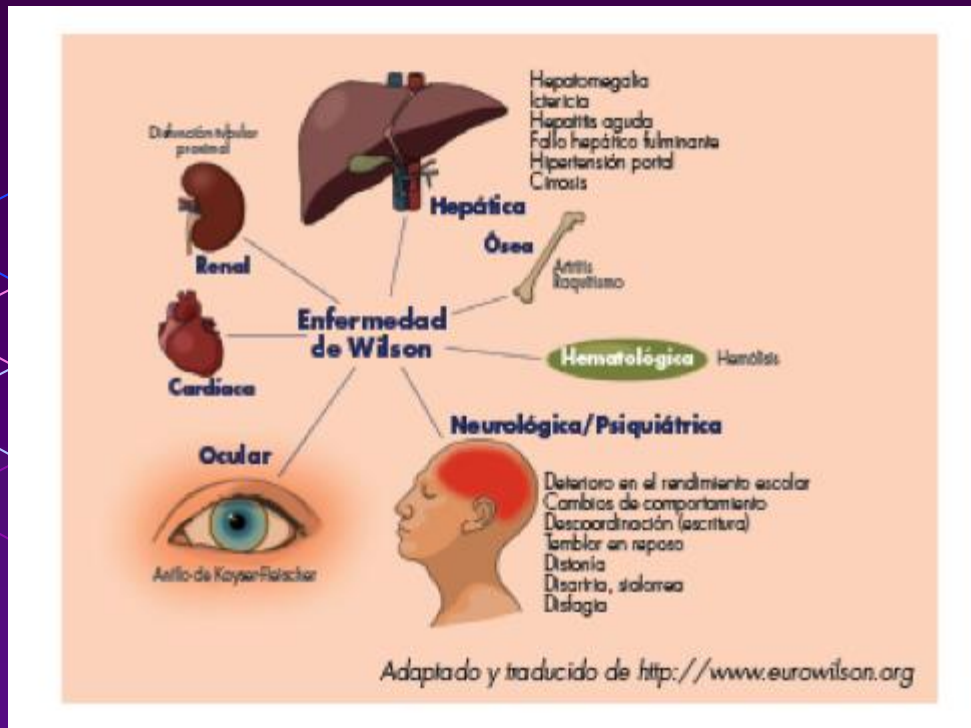
AZATIOPRINA

EL TX DEBE
CONTINUAR POR LO
MENOS 12 A 18
MESES

50 MG CADA 24 H VO,



Diagnostico diferencial (hepatitis crónica)



Wilson

ica o criptógena

ar primaria

páticas como artritis,
nea o pleuritis

Anexo

Tabla 16.2 Virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A (VHA)	Hepatitis B (VHB)	Hepatitis C (VHC)	Hepatitis D (VHD)	Hepatitis E (VHE)
Genoma vírico	ARNmc	ADNbc parcialmente	ARNmc	ARNmc circular defectuoso	ARNmc
Familia vírica	Hepatovirus; relacionado con picornavirus	Hepadnavirus	Flaviviridae	Partícula subvírica en familia Deltaviridae	Calicivirus
Vía de transmisión	Fecal-oral (agua o alimento contaminados)	Parenteral, contacto sexual, perinatal	Parenteral; el consumo intranasal de cocaína es un factor de riesgo	Parenteral	Fecal-oral
Período de incubación	2-6 semanas	2-26 semanas (media 8 semanas)	4-26 semanas (media 9 semanas)	Igual que el VHB	4-5 semanas
Frecuencia de enfermedad hepática crónica	Nunca	5-10%	> 80%	10% (coinfeción); 90-100% en superinfección	Solo en huéspedes inmunodeprimidos
Diagnóstico	Detección de anticuerpos IgM séricos	Detección de HBsAg o anticuerpo frente a HBcAg; PCR de ADN del VHB	ELISA para detección de anticuerpos; PCR para ARN del VHC	Detección de anticuerpos IgM e IgG, ARN del VHD en el suero o HDAG en biopsia hepática	Detección de anticuerpos IgM e IgG en el suero; PCR para ARN del VHE



BIBLIOGRAFIAS

- Harrison, L. F. (2019). Harrison: Principios de Medicina Interna (Vol. 2 20° edición). México, DF: McGraw-Hill Interamericana.
- Borstnar, C. R., & Cardellach, F. (Eds.). (2017). Farreras Rozman. Medicina Interna. Elsevier Health Sciences.