

Revisión

Diagnóstico diferencial de las hepatitis agudas

J.A. Ballesteros*, J. Orfila, D. Portela, A. Payeras, C. Rubert

Introducción

Se denomina hepatitis la afectación hepática caracteriza por necrosis hepatocelular e inflamación. El cuadro clínico y las lesiones histológicas suelen ser inespecíficos.

La sintomatología es muy variada. Hay formas *inaparentes* que únicamente se descubren por una elevación de las transaminasas en sujetos en los que se realizan estudios analíticos, por hallarse en ambiente epidémico o por exploraciones rutinarias. En la forma *común* los pacientes presentan astenia, anorexia y dispepsia. Con frecuencia aquejan dolor en el hipocondrio derecho, a veces aparece fiebre y algunos pacientes sufren náuseas y vómitos. Ocasionalmente, sobre todo en la Hepatitis B, hay *manifestaciones extrahepáticas*: las más comunes son artralgias-artritis y exantema urticariforme. Hasta que aparece la ictericia, que frecuentemente falta, el diagnóstico muchas veces no es sospechado. Las hepatitis *anictericas* son frecuentes en la causada por virus A y en la noA noB. A veces se presentan formas *colostásicas*, con intenso prurito. Hay pocos casos de evolución *fulminante*, al inicio o semanas después del comienzo, con rápida instau-

ración de una grave insuficiencia hepática y alteraciones neurológicas (agitación, coma), renales, coagulopatía, etc.

La exploración física, además de la posible ictericia, sólo evidencia una moderada hepatomegalia ligeramente dolorosa y, en el 10-25 % de los casos, discreta esplenomegalia.

Una vez sospechada la hepatitis sólo es necesario realizar algunas de las múltiples determinaciones analíticas. Las denominadas «Pruebas de función hepática» pueden sistematizarse en tres grupos:

1.º Pruebas de Citólisis.

Las aminotransferasas (AST, ALT), antes denominadas transaminasas (GOT, GPT), informan de la integridad del hepatocito. Las cifras 10 veces superiores a la normalidad son el signo biológico de hepatitis. Habitualmente se eleva 20-40 veces el valor normal. No hay correlación entre el grado de elevación enzimática y la gravedad del proceso.

2.º Pruebas de Colostasis.

Valoran la formación y flujo de la bilis. La bilirrubinemia, excepto en las formas anictéricas o colostásicas, muestra incrementos moderados de tipo mixto con elevaciones, también discretas, de la fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspectidasa.

3.º Pruebas de Síntesis.

La tasa de protombina no sufre habitualmente alteraciones significativas. Su descenso indica una síntesis defectuosa, por grave afectación hepática, o un fallo de absorción de vitamina K, por colostasis accentuada. El proteinograma, por la larga vida de las proteínas, no mostrará alteraciones si no existía una hepatopatía crónica previa.

El resto de las determinaciones analíticas habituales carecen, casi siempre, de valor diagnóstico. El hemograma suele ser normal o con ligera linfocitosis. Ocasionalmente, como en la Mononucleosis Infecciosa, puede ser típicamente diagnóstico. Confirmada la hepatitis aguda es necesario tratar de aclarar la etiología basándonos fundamentalmente en una completa anamnesis: viajes a países exóticos, hábitos sexuales, drogadicción, manipulacio-

Departamento de Medicina Interna. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

* Académico Numerario de la R.A. de M. y C. de Palma de Mallorca.

nes y transfusiones, ingesta de fármacos y consumo alcohólico, etc.

Hepatitis tóxicas

En el interrogatorio se tendrá especial cuidado en valorar la exposición profesional, accidental, suicida u homicida a tóxicos. Los productos químicos o toxinas capaces de producir hepatitis son muy numerosos, y destacan por su frecuencia los siguientes: *Amanita phalloides*, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, paraquat, fósforo, sales de cobre, etc.

La afectación hepática por fármacos puede ser de diagnóstico muy difícil. La necrosis hepatocelular que producen es indistinguible de la debida a otras causas y la histología muy pocas veces (paracetamol y halotano) es característica. La Tabla I muestra una selección de los medicamentos de uso más común que pueden causar hepatitis aguda. Las hepatitis farmacológicas pueden clasificarse en predecibles e impredecibles. Las primeras se caracterizan porque aparecen en todos los pacientes dependiendo de la dosis, como es el caso del paracetamol y los salicilatos. Las impredecibles no son dosis-dependiente y no son reproducibles en los animales de experimentación. Suelen ser debidas a fenómenos de hipersensibilidad y se acompañan de síntomas sistémicos; de este tipo son las causadas por el halotano, antibióticos, etc. Menos frecuentes son las debidas a idiosincrasia metabólica que origina, sólo en algunos pacientes, metabolitos hepatotóxicos; este tipo de hepatotoxicidad se puede presentar con los AINES. Aplicando esta sospecha sistemática pudimos detectar en 1987 los dos primeros casos de hepatitis por Binda-zac descritos en la literatura mundial. Aunque las hepatitis tóxicas son poco frecuentes, menos del 5 %, pueden ser muy graves y constituyen el 25 % de las hepatitis fulminantes. La hepatotoxicidad por fármacos ha de sospecharse siempre, aunque no esté descrita, sobre todo si se tra-

TABLA I

HEPATITIS AGUDAS FARMACOLÓGICAS	
Anestésicos	Halotano
Anticonvulsivantes	Hidantoína
	Carbamacepina
Psicofármacos	Neurolépticos
	Diacepósidos
	Antidepresivos
Analgésicos	Paracetamol
	Propoxifeno
	AINES
Quimioterápicos	Betalactámicos
	Rifampicina
	Sulfamidas
	Isoniacida
	Ketoconazol
Antiulcerosos	Cimetidina
	Ranitidina

ta de medicamentos de reciente comercialización. La única prueba posible, pero no realizable por razones deontológicas, es la provocación, administrando de nuevo el fármaco, al normalizarse la analítica. La hepatitis aguda alcohólica tiene personalidad propia entre los tóxicos. Su frecuencia es mayor de lo que se piensa. Los pacientes suelen tener antecedentes de etilismo antiguo y aparece en relación a una ingesta alcohólica importante. El espectro clínico es muy variable. Hay desde formas asintomáticas, descubiertas en exploraciones rutinarias, a formas muy agudas con fiebre, leucocitosis, hepatomegalia dolorosa e ictericia colostásica. A veces puede presentarse con una hepatomegalia irregular pseudo-tumoral y soplo en el hipocondrio derecho. En ocasiones puede presentarse con hipertensión portal aguda. Más raro es el síndrome de Zieve, que cursa con marcada hiperlipidemia y hemólisis. El diagnóstico basado en el interrogatorio del paciente o de sus familiares no siempre es de utilidad, por disimular o infravalorar, sobre todo en mujeres, el consumo alcohólico. En los datos analíticos es característica la elevación más importante de la AST (GOT), originando un cociente AST/ALT mayor de 2. Los marcadores de consumo alcohólico crónico de más utilidad son la elevación de la GammaGT y un alto VCM. Frecuentemen-

te hay leucocitosis con desviación izquierda y a veces trombopenia.

Hepatitis isquémica

La hepatitis isquémica por citolisis anóxica puede observarse después de cualquier episodio de hipotensión severa o de insuficiencia cardíaca grave. A diferencia del clásico «hígado cardíaco», el factor fundamental no es la congestión pasiva, sino el descenso del flujo sanguíneo hepático. Clínicamente la citolisis puede ser silente o, en casos excepcionales, producir una insuficiencia hepática fulminante. Las alteraciones analíticas son indistinguibles de las de una hepatitis vírica. Las aminotransferasas alcanzan rápidamente cifras muy elevadas, superando las 1.000 U, normalizándose también en pocos días. Es característica exclusiva de esta variedad de hepatitis y de la causada por el virus del herpes simple una marcada elevación de la LDH, por encima de 1.000 U. El tiempo de protombina también sufre descenso y normalización rápidos. La bilirrubinemia tiene un comportamiento variable. El diagnóstico se basa, además de la exclusión de otras causas, en la existencia de un episodio, más o menos evidente, de descenso de la perfusión hepática. Se describen trastornos segmentarios de la perfusión del hígado con motivo de obstrucciones o compresiones de ramas de los vasos hepáticos, que determinan zonas de infarto. El pronóstico y tratamiento son los del proceso causal.

Hepatitis por virus hepatotropos

Una vez descartadas las anteriores hepatitis, lo más probable es que se trate de una hepatitis aguda por virus hepatotropos. El diagnóstico diferencial se basa en matices epidemiológicos (forma de transmisión, período de incubación, etc.) y sobre todo en la determinación de la presen-

cia en la sangre de los antígenos virales o sus anticuerpos. Estos marcadores víricos permiten no sólo la identificación etiológica, sino que además permiten establecer la fase evolutiva de la enfermedad. Después de la infección pueden detectarse en la sangre, de forma transitoria o persistente, diferentes marcadores. Antes de la aparición de los síntomas se producen anticuerpos de la clase IgM, que persisten de 3 a 12 meses, y del tipo IgG, que son permanentes y confieren inmunidad. Los marcadores víricos de uso clínico son:

1.º Virus A. VHA

El antígeno, HAAg, no es detectable por ser la fase de viremia muy corta. La infección aguda se diagnostica por la presencia de anticuerpos IgM Anti HA. Los anticuerpos IgG Anti HA sólo indican infección pasada, con inmunidad.

2.º Virus B. VHB

Al ser inoculado el virus aparecen en la sangre los siguientes marcadores:

- HBsAg, antígeno de superficie.
- HBeAg, antígeno e.
- DNA y DNA Polimerasa, indicadores de replicación viral.

El antígeno de la nucleocápsida, core, HBcAg no es detectable por estar recubierto por el de superficie.

Si la evolución es favorable, estos marcadores se negativizan, apareciendo sus correspondientes anticuerpos:

- Anti HBs
- Anti HBe
- Anti HBc

A veces el HBsAg desaparece antes de que sea detectable el anti HBs, «fenómeno de ventana», lo que puede inducir a calificar una hepatitis como no B si el diagnóstico se basa únicamente en ese dato. Para evitar esa posibilidad el diagnóstico de la HVB debe basarse en determinar el IgM Anti HBc.

La negativización del HBeAg indica que ha cesado la replicación viral. El paciente no evolucionará a la cronicidad y deja de ser contagioso, aunque el HBsAg continúe positivo. Esta situación consituye el esta-

do de portador sano y se atribuye a que el VHB queda acantonado, inactivo, en los hepatocitos. La cronificación de la enfermedad se manifiesta por la persistencia del HBsAg con marcadores de replicación viral: HBeAg, DNA y DNA Polimerasa.

3.º *Virus D. VHD*

El virus D o Delta es un virus defectivo que para su replicación precisa la presencia del virus B.

El antígeno HDAg sólo está presente en la sangre pocos días, la infección se diagnostica por la presencia de anti HD con cambios serológicos de infección por VHB. La asociación puede ser de dos formas:

— Coinfección, es decir infección simultánea por VHB y VHD. El virus D inhibe la replicación del virus B y, si no se produce una hepatitis fulminante, la enfermedad se autolimita con curación de ambas infecciones.

— Sobreinfección, o sea inoculación del VHD en un portador del VHB. Esta circunstancia actúa facilitando la replicación viral y se produce una evolución crónica de ambas infecciones.

4.º *Virus no A no B. NANB*

La existencia de hepatitis víricas cuya etiología no podía atribuirse a los virus antes mencionados obligó a crear, con criterios de exclusión, este 4º grupo de hepatitis por virus hepatotropos. El conocimiento de los mecanismos de transmisión y la evolución clínica permiten deducir que hay dos tipos de NANB:

— Forma entérica, semejante a la HVA, frecuente en el norte de África y sureste de Asia. La presentación es epidémica y la evolución benigna.

— Forma parenteral, distribuida por todo el mundo. El contagio es similar al de la HVB, aunque con menor probabilidad de transmisión sexual y con un riesgo de transmisión materno-filial no precisado. Actualmente se dispone de reactivos capaces de determinar anticuerpos contra el virus responsable de la mayoría de las NANB parenterales; este virus se denomi-

na VHC. La hepatitis C aparece de forma esporádica, es responsable del 27 % de la hepatitis que afectan a drogadictos, dializados o trasplantados; el riesgo de transmisión hétero u homosexual es bajo. La más frecuente es la transmisión postransfusional. El 10 % de los transfundidos sufren una hepatitis, y el 90 % de éstas son debidas al VHC; el riesgo es mayor con la administración de hemoderivados, incluidas las gammaglobulinas de uso intravenoso.

La exclusión de los donantes anti HC positivos ha reducido las hepatitis posttransfusionales del 10 al 2 %. No se logran erradicar todas porque pueden existir otros virus NANB y porque la respuesta de los anticuerpos anti HC es variable. Sólo se detectan en un tercio de los pacientes durante la fase aguda, por tener una seroconversión tardía, que puede demorarse hasta 14 semanas. En otros casos, el nivel de anticuerpos se hace indetectable meses después de la infección. El método ELISA, empleado habitualmente en los bancos de sangre, prácticamente no produce falsos negativos, pero sí proporciona muchos falsos positivos. Con el método RIBA, mucho más caro, se pueden eliminar estos falsos positivos. Conviene precisar que el tener anticuerpos no implica la presencia del virus; ya hay métodos, pendientes de comercialización, que permiten determinar la presencia del RNA del virus C en el suero.

La forma parenteral es anictérica y paucisintomática, con gran tendencia a la cronicidad, fenómeno inexistente en la HVA e inferior al 5 % en la HVB. Se cifra en un 50 % el número de los casos de VHC que evolucionan a la cronicidad. Pese a la poca sintomatología y a las discretas alteraciones analíticas, el 60-70 % de los casos crónicos presentan, en los estudios biopsicos, graves lesiones histológicas tipo hepatitis activa o cirrosis. El riesgo de desarrollar una cirrosis en los 10 años posteriores al contagio se calcula en un 60 %, y es mayor aún en las personas de edad avanzada. Se aprecia una elevada prevalencia (60-70 %) de anticuerpos anti VHC en pa-

TABLA II

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LAS HEPATITIS AGUDAS					
IgM Anti HA	IgM Anti HBc	Hbs Ag.	Anti HC	IgM Anti HD	
+	-	-	-	-	Hepatitis A
-	+	±	-	-	Hepatitis B
+	+	±	-	-	Hepatitis A y B
+	-	+	-	-	Hepatitis A en portador B
-	+	±	-	+	Coinfección Hepatitis B y D
-	-	+	-	+	Hepatitis D en portador B
-	-	-	+	-	Hepatitis C
-	+	±	+	-	Coinfección Hepatitis B y C
-	-	+	+	-	Hepatitis C en portador B
-	-	-	-	-	Hepatitis C tardía
-	-	-	-	-	Hepatitis NANBNC
-	-	-	-	-	Hepatitis de otra etiología

cientes con hepatocarcinomas, lo cual sugiere que este virus tiene gran poder oncogénico.

Por razones sobre todo económicas, la solicitud de los diferentes marcadores víricos debe hacerse de forma escalonada. Inicialmente es suficiente con solicitar IgM anti HA, IgM anti HBc, anti HC con IgM anti HD en los grupos de riesgo. Se presentan tres posibilidades:

1.^a Si únicamente es positivo el IgM anti HA, se trata de una hepatitis aguda VHA y no es necesario realizar más exploraciones.

2.^a Si alguno de los otros marcadores es positivo, es necesario determinar en una segunda fase el resto de los marcadores del virus B, o al menos el HBsAg y HBeAg, porque puede haber infección simultánea por más de un virus y porque nos indicarán la evolución del proceso (Tabla II).

3.^a Si todos los marcadores son negativos, caben tres explicaciones:

— Que sea una hepatitis por VHC de seroconversión tardía.

— Hepatitis NANB por un virus de los que aún no tenemos marcadores.

— Hepatitis aguda de otra etiología. Por lo tanto es necesario continuar el proceso diagnóstico valorando otras posibles etiologías, que revisaremos a continuación.

Hepatitis agudas infecciosas

Además de los virus hepatotropos, el hígado puede verse afectado en el curso de numerosas infecciones, con manifestaciones hepáticas de importancia variable. Habitualmente se trata de alteraciones asintomáticas reconocidas únicamente por una alteración moderada de las pruebas de función hepática. En ocasiones el cuadro hepático adquiere protagonismo, presentándose como una hepatitis aguda febril, que puede acompañarse de otras manifestaciones (v.g. adenopatías) que orientan el diagnóstico. El sustrato anatomopatológico suele ser una hepatitis reactiva inespecífica; a veces se forman granulomas más o menos específicos, como es el caso de la fiebre tifoidea, y en pocas ocasiones se logra identificar al agente causal en la biopsia.

El diagnóstico tiene que sospecharse por el contexto epidemiológico; tienen especial importancia los viajes recientes a zonas endémicas y la sintomatología acompañante. La confirmación puede lograrse mediante el aislamiento del germen, con los oportunos cultivos o con métodos serológicos.

Las enfermedades infecciosas que pueden producir una hepatitis aguda son:

1.º *Virus*

Los virus que con más frecuencia causan en nuestro medio manifestaciones clínicas de hepatitis son el virus de Epstein Barr (VEB), virus Citomegálico (VCM) y virus del Herpes Simple-2 (VHS-2). Por lo tanto, ante una hepatitis aguda no aclarada es necesario solicitar IgM anti VEB, VCM y VHS-2.

El virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, puede manifestarse en la primoinfección como síndrome mononucleósico, que en algunos casos da manifestaciones analíticas de hepatitis aguda. Por lo tanto, a los pacientes de grupos de riesgo que sufren una hepatitis aguda es necesario determinarles, además de por otras razones, anticuerpos anti VIH.

En pacientes menores de 15 años se describen casos infrecuentes, después de diversas infecciones víricas (varicela, gripe), del síndrome de Reye. Se trata de una encefalopatía, de etiopatogenia no aclarada, que cursa con hipertensión endocraneal con LCR normal. Se asocia hepatomegalia con elevación de las aminotransferasas, hipoglucemia e hipoprotobinemia, pero con nula o mínima ictericia. Es posible que el empleo de aspirina pueda favorecer su presentación.

En pacientes que viajaron recientemente a zonas endémicas, debe considerarse la posibilidad de una infección por virus exóticos: Fiebre Amarilla, fiebre de Lassa, dengue, fiebres hemorrágicas del Rif, Congo, Crimea, etc. Las investigaciones serológicas sólo pueden realizarse en laboratorios especializados.

2.º *Protozoos*

La Toxoplasmosis puede producir una hepatitis aguda que puede diagnosticarse si el título de IgM, por inmunofluorescencia indirecta (IF-IgM Toxo), es igual o superior a 80, teniendo en cuenta que permanece elevado semanas o meses.

La Leishmaniosis Visceral determina, en el contexto del Kal-Azar, además de la típica esplenomegalia, hepatomegalia en más del 50 % de los pacientes. La elevación de las aminotransferasas es modera-

da, y excepcionalmente se alcanzan cifras de hepatitis aguda con colostasis llamativa. Además de la visualización y cultivo del parásito, hay disponibles métodos de diagnóstico serológico.

3.º *Bacterias*

No es excepcional que diversas infecciones bacterianas originen alteraciones en la analítica hepática; en ocasiones producen manifestaciones indistinguibles de otras hepatitis agudas. Las más frecuentes son:

- Sepsis por Gramnegativos.
- Neumonía Neumocócica, sobre todo en alcohólicos, o pacientes con déficit de glu-
cosa-6-fosfatodeshidrogenasa.
- Fiebre Tifoidea.
- Brucelosis.
- Tuberculosis diseminada, especialmente la forma críptica.
- Lepra lepromatosa.
- Sífilis secundaria.
- Fiebres por Borrelias.
- Leptospirosis.
- Rickettsiosis, sobre todo la fiebre Q.

Hepatitis agudas metabólicas

1.º *Enfermedad de Wilson*

Es un trastorno del metabolismo del cobre de herencia recesiva. Ha de excluirse la posibilidad de una enfermedad de Wilson en cualquier paciente joven que presente una hepatopatía no aclarada. Generalmente se manifiesta como una hepatitis crónica activa, pero puede presentarse como una hepatitis aguda grave, incluso con evolución fulminante asociada a hemólisis. Además de las alteraciones hepáticas pueden asociarse manifestaciones neuropsiquiátricas (síndrome extrapiramidal, psicopatías), tubulopatía renal y depósitos corneales de cobre (anillo de Kayser-Fleisher). El diagnóstico se basa en la demostración de una cupremia baja con cupruria elevada, junto a una ceruloplasmina inferior al 25 % del valor normal. La

confirmación diagnóstica exige la práctica de biopsia de hígado para comprobar depósitos de cobre en el parénquima hepático.

2.º *Esteatohepatitis no alcohólica*

En los obesos tratados con anastomosis yeyuno-ileal y en algunos obesos con diabetes tipo II puede aparecer una afectación hepática indistinguible de la hepatitis alcohólica.

Bibliografía

1. Ballesteros JA, Badosa AM, Usandizaga I, Amengual M. Hepatotoxicity due to Bindazac. *Lancet*, 1987; 2: 1.030.
2. Bruguera M. Hepatitis vírica aguda. *Medicine* (5.ª ed), 1988; 8: 432-438.
3. Bruguera M, Bordás JM, Rodés J. Técnicas de exploración y diagnóstico en Hepatología. *Salvat Editores S.A.*, Barcelona, 1990.
4. Center for Disease Control. Hepatitis surveillance. U.S. Department of Health and Human Services. N.º 52, abril 1989.
5. Esteban R, et al. Hepatitis NANB, epidemiología, clínica y diagnóstico. En: Sociedad Española de Medicina Interna. Avances en Medicina Interna. *Editorial Arán*, Madrid, 1989.
6. Esteban R. ¿Se ha descubierto el virus C de la hepatitis? *Med. Clin.*, 1990; 94: 95-96.
7. Guardia J, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*, 1989; 5: 294-297.
8. Gibson PR, Dudley FJ. Ischemic hepatitis: Clinical features, diagnosis and prognosis. *Aust NZ J. Med.*, 1984; 14: 822-825.
9. Kools AM, Blomer JR. Pruebas de función hepática anormales. *Jano*, 1989; 36: 83-86.
10. Martínez-Berganza A, Arraiz JJ, Ribas M y Cia P. Algoritmos en la hepatitis aguda. *Jano*, 199; 38: 61-74.
11. Rodés J. Hígado y vías biliares II En: Día Rubio M: Plan de actualización en Gastroenterología. *Editorial Medicina Internacional*, Madrid, 1989.
12. Rodés J, et al. Enfermedades del hígado y vías biliares. En: Rodman C. ed: Medicina Interna. *Doyma*, Barcelona, 1988.
13. Sánchez Tapias JM. Hepatitis vírica. *Med. Integ.* 1989; 14: 187-238.
14. Shaefer JV. Enfermedades del hígado. En: Levine JS ed: Procesos diagnósticos en Gastroenterología. *Áncora*, Barcelona, 1986.