

VIII HEPATITIS CRONICA

DR. EMMET B. KEEFE

La hepatitis crónica es un síndrome clínico y patológico amplio que incluye un grupo de enfermedades de etiología diversa caracterizadas por elevación por tiempo prolongado de las enzimas hepáticas e inflamación hepática en la biopsia.¹ La hepatitis crónica suele definirse como una enfermedad que dura 6 meses o más, aunque el diagnóstico en muchos casos se establece antes. Los grupos de enfermedades más importantes que causan hepatitis crónica son la hepatitis autoinmune (antes llamada hepatitis crónica activa autoinmune) y la hepatitis viral crónica, que es causada por infección con el virus de la hepatitis B (VHB), con o sin coinfección con el virus de la hepatitis D (VHD) o por infección con el virus de la hepatitis C (VHC) [*ver tabla 1*]. En forma alternativa, la hepatitis crónica puede ser criptogénica o causada por drogas, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa₁-antitripsina, cirrosis biliar primaria en fase temprana y colangitis esclerosante primaria. Durante los últimos años los grupos de trabajo han modificado en forma sustancial la terminología de la hepatitis crónica, para reflejar la etiología, más que una base patológica.²⁻⁴

Tabla 1 Resumen de los tipos, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica

	<i>Tipo</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
Hepatitis crónica viral	Hepatitis crónica B	AgsHB (+), IgM anti-HBc (-)	
	Replicación activa	AgeHB (+), ADN VHB (+)	Interferón alfa-2b
	Replicación leve	AgeHB (+), ADN VHB (-)	Tratamiento de sostén
	Hepatitis crónica C	Anti-VHC (+) (ELISA de segunda generación o RIBA), ARN VHC (+)	Interferón alfa-2a, alfa-2b, alfacon-1
	Hepatitis crónica D	AgsHB (+), anti-VHD (+)	Interferón alfa-2b
Hepatitis autoinmune	Tipo 1 (clásica)	AAN (+), AML (+)	Esteroides, azatioprina
	Tipo 2	Anti-LKM1* (+), AAN (-), AML (-) Anti-VHC (-), anti-GOR (+), anti LKM1 (+) (título alto)	Esteroides, azatioprina
	Tipo 2a	Anti-VHC (+), anti-GOR (+), anti LKM1 (+) (título bajo)	Incierto
	Tipo 2b		
	Tipo 3	Anti-SLA (+), anti-LP (+), AAN (-), AML (±), AAM (±)	Esteroides, azatioprina
Hepatitis criptogénica	Autoinmune?	Hiperglobulinemia (+), HLA-B8 o HLA-A1,-B8 y-DR3, marcadores autoinmunes(-)	Considerar prueba con esteroides, azatioprina
	Viral? ⁺	La biopsia muestra datos virales, las globulinas son normales, marcadores autoinmunes y asociaciones HLA (-), se excluyen otras causas de enfermedad hepática	Tratamiento de sostén
	No clasificada	Claves clínicas, inmunoserológicas e histológicas (-) para hepatitis autoinmune o viral, se excluyen otras causas de enfermedad viral.	Tratamiento de sostén

* El anti-LKM1 se denominaba anti-LKM antes de identificar el LKM2 (asociado con ácido tienílico) y el LKM3 (asociado con hepatitis D).

+ El papel de los agentes no A a E (hepatitis F o G) sigue siendo motivo de especulación.

(+)- presente, (-) ausente, (±) presente o ausente, AAM-anticuerpos antimitocondriales, AAN-anticuerpos antinucleares, anti-GOR- anticuerpo contra proteína GOR, anti-HBc-anticuerpo contra el antígeno central del virus de hepatitis B, anti-HBe- anticuerpo contra el AgeHB, anti-VHC- anticuerpo contra el VHC, anti-VHD- anticuerpo contra el VHD, anti-LKM- anticuerpo contra microsoma hepático/renal, anti-LKM1- anticuerpo contra microsoma hepático/renal de tipo 1, anti-LP- anticuerpo contra antígeno de hígado/páncreas, anti-SLA- anticuerpo contra antígeno hepático soluble, AML- anticuerpo anti músculo liso, ELISA- ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, AgeHB-antígeno de la hepatitis B, AgsHB-antígeno de superficie de la hepatitis B, VHB-virus de la hepatitis B, VHC- virus de la hepatitis C, anti-LKM2- anticuerpo contra microsoma hepático/renal de tipo 2, anti-LKM3- anticuerpo contra microsoma hepático/renal de tipo 3, RIBA- ensayo recombinante de inmunoblot

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica son diversas, variando desde enfermedad estable y asintomática caracterizada por elevación discreta de las aminotransferasas (el patrón habitual en las fases tempranas de la hepatitis viral crónica) hasta la enfermedad rápidamente progresiva con insuficiencia hepática fulminante. Los síntomas más comunes de la hepatitis crónica son fatiga, malestar y dolor abdominal leve. Los pacientes con formas leves de hepatitis crónica suelen estar asintomáticos o tener síntomas mínimos sin estigmas de hepatopatía al examen físico. En los casos más avanzados los síntomas y signos de la hepatitis crónica incluyen anorexia, ictericia, angiomas en araña, eritema palmar, ascitis, edema, hepatomegalia y encefalopatía.¹ El prurito es poco habitual, a menos que el paciente tenga cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria. Un pequeño número de pacientes con hepatitis autoinmune tiene una evolución aguda fulminante y está grave en el momento de la presentación inicial. Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis crónica son comunes e incluyen artralgias, artritis, glomerulonefritis, erupciones cutáneas, amenorrea, acné, hirsutismo y tiroiditis.

Pruebas de laboratorio de rutina

Los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) suelen estar aumentados en los pacientes con hepatitis crónica, aunque un pequeño número de pacientes con hepatitis crónica histológica tiene enzimas normales en forma temporal. Incluso la elevación leve en los niveles de aminotransferasas (5 a 10 UI/L más alto que el límite superior normal) debe hacer pensar al médico en la posibilidad de hepatitis crónica. Las elevaciones de más de 400 UI/L son comunes en la hepatitis autoinmune no tratada y en la hepatitis crónica viral severa. Los aumentos sustanciales en el nivel de aminotransferasas indican exacerbación de la enfermedad. La concentración de bilirrubina en suero suele ser normal en la hepatitis viral crónica, pero aumenta a un valor mayor de 3 mg/dl en los pacientes con hepatitis autoinmune moderadamente severa. Una característica de la hepatitis autoinmune, pero no de la hepatitis crónica viral, es la elevación en el nivel de gamaglobulina (>1.6 g/dl), que puede estar muy aumentada (3 a 7 g/dl). En las formas más severas de hepatitis crónica la función de

síntesis hepática está alterada, lo que se demuestra por hipoalbuminemia y prolongación del tiempo de protrombina.

Los estudios de imagen del abdomen muestran grados variables de hepatomegalia con o sin esplenomegalia, irregularidad de la densidad o contorno del hígado y evidencia de hipertensión portal con ascitis, un mayor número de vasos portales colaterales o ambos.

Patología

La etiología específica de la hepatitis crónica suele determinarse por la evaluación clínica combinada con pruebas inmunológicas y serológicas, pero la biopsia hepática ayuda a confirmar ciertos diagnósticos (v.gr., enfermedad de Wilson o deficiencia de alfa₁-antitripsina) y a establecer el grado y estadificación histológicos. Se ha propuesto que la terminología etiológica debe complementarse con la descripción histológica del grado de actividad inflamatoria y el estadio de fibrosis o cirrosis. Por lo tanto, el diagnóstico de hepatitis crónica en un paciente determinado podría ser hepatitis autoinmune (etiología) con actividad severa (grado) y cirrosis (estadio).

El grado y estadio de la hepatitis crónica puede evaluarse con diversos sistemas de calificación, como el índice de actividad histológica semicuantitativa, también conocido como índice de Knodell.^{2,5} En el sistema de calificación de Knodell el grado de inflamación y estadio de fibrosis se consideran juntos, los grados de inflamación varían de 0 a 18 y los de fibrosis o cirrosis de 0 a 4 [*ver tabla 2*]. Se han desarrollado también otros sistemas de calificación para la hepatitis crónica.^{6,7} Algunos investigadores han sugerido que los sistemas de calificación para la hepatitis crónica deben contar con dos calificaciones separadas, una para el grado de inflamación y la otra para el grado de fibrosis.

Tabla 2 Índice de actividad histológica (IAH), o sistema de clasificación de Knodell, para la hepatitis crónica

<i>Componentes del IAH</i>	<i>Rango de calificación</i>	
1. Necrosis periportal con o sin puentes de necrosis	0-10	
2. Degeneración lobular y necrosis focal	0-4	
3. Inflamación portal	0-4	
4. Fibrosis	0-4	
<i>Grado (componentes 1-3)</i>	<i>Nomenclatura antigua</i>	<i>Calificación</i>
Hepatitis crónica mínima	Hepatitis inespecífica, HCP, HLC	1-3
Hepatitis crónica leve	HCA o HCP, HCA leve	4-8
Hepatitis crónica moderada	HCA moderada	9-12
Hepatitis crónica severa	HCA severa con puentes de necrosis	13-18
<i>Estadio (componente 4)</i>	<i>Equivalente de Knodell</i>	<i>Calificación</i>
No fibrosis	No fibrosis	0
Fibrosis leve	Fibrosis portal	1
Fibrosis moderada	-	2
Fibrosis severa	Puentes de fibrosis	3
Cirrosis	Cirrosis	4

HCA-hepatitis crónica activa (o agresiva), HCL-hepatitis crónica lobular, HCP-hepatitis crónica persistente

Adaptada de referencia 2.

Los diferentes sistemas de calificación numérica son de gran importancia en la investigación, en especial en los estudios de tratamiento, y en la actualidad son usados por los patólogos en la interpretación de rutina de las muestras de biopsia de hígado de los pacientes con hepatitis crónica. Sin embargo, el uso de estos sistemas también tiene desventajas, como la falta de una aceptación universal, el reporte más complejo de la interpretación histológica y la estandarización incierta cuando se usa en forma amplia por patólogos generales. Al final, es más importante que la evaluación final de una biopsia de hígado de un paciente con hepatitis crónica describa la terminología que caracteriza la etiología, grado y estadio de la enfermedad.

Hepatitis autoinmune

El amplio espectro de manifestaciones clínicas e inmunoserológicas de la hepatitis autoinmune ha hecho que los investigadores caractericen varios tipos de enfermedad⁸ [ver tablas 1 y 3]. Se han descrito tres tipos, pero solo el 1 y el 2 tienen características suficientemente distintivas para justificar su reconocimiento formal.⁹ Aún no se demuestra que los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 3 constituyan una subpoblación distinta.

Tabla 3 Tipos de hepatitis autoinmune					
Tipo	AAN	AML	Anti-LKM1	Anti-SLA	Anti-VHC
Tipo 1	+	+	-	-	-
Tipo 2	-	-	+	-	±
Tipo 3*	-	±	-	+	-

* No está reconocido formalmente y menos bien caracterizado.

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1

La hepatitis autoinmune tipo 1 o clásica es la forma más común en los Estados Unidos.¹⁰ Se caracteriza por hipergamaglobulinemia, presencia de anticuerpos antinucleares (AAN), anticuerpos antimúsculo liso (AML) o ambos, y una edad de inicio bimodal: en la adolescencia y a la mitad de la edad adulta. Los niveles de aminotransferasas son 3 a 10 veces más altos de lo normal y el nivel de gamaglobulina aumenta a más del doble. La presentación puede ser aguda o subaguda, pero suele ser más bien crónica. Pueden existir otras enfermedades autoinmunes concomitantes. Estudios recientes han demostrado asociaciones entre la hepatitis autoinmune de tipo 1 y la presencia de HLA-A1, B8 y -DR3, además de delección del gen C4A.^{11,12} La biopsia hepática es una herramienta pronóstica útil porque los pacientes con hepatitis portal o periportal leve tienen un curso benigno, mientras que los que tienen necrosis en puentes o multilobular o cirrosis tienen mayor riesgo de enfermedad hepática progresiva. Los pacientes con enfermedad severa que son tratados con esteroides tienen una tasa de supervivencia a 10 años del 60 a 70 por ciento, mientras que los no tratados tienen una tasa de supervivencia menor del 30 por ciento.¹³

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 2

La hepatitis autoinmune tipo 2 [ver tablas 1 y 3] se caracteriza por la ausencia de AAN y AML, y por la presencia de anticuerpos contra el microsoma hepático/renal de tipo 1 (anti-LKM1).^{8-10,14} El antígeno

blanco en la hepatitis autoinmune de tipo 2 es la molécula P-450 IID6.¹⁵ La reactividad anti-LKM1 y antimitocondrial (AAM) puede ser difícil de distinguir en la inmunofluorescencia, en especial en casos de reactividad intensa, y los pacientes con anti-LKM1 puede tener falsos positivos para AAM, lo que sugiere el diagnóstico incorrecto de cirrosis biliar primaria. La hepatitis autoinmune de tipo 2 parece ser mucho menos común que la tipo 1 y se ha observado principalmente en Europa.¹⁶ Al parecer predomina en niños y con frecuencia se asocia con otras enfermedades autoinmunes. El inicio suele ser agudo y puede asociarse con insuficiencia hepática, existiendo predisposición para que la enfermedad progrese con rapidez a cirrosis. Como la enfermedad de tipo 1, la de tipo 2 típicamente responde a agentes inmunosupresores.

HEPATITIS AUTOINMUNE Y HEPATITIS C CRÓNICA

En ocasiones los médicos tienen dificultad para distinguir entre la hepatitis autoinmune de tipo 1 o 2 y la hepatitis crónica C. La distinción es importante porque la hepatitis autoinmune responde a medicamentos inmunosupresores pero puede ser exacerbada por el tratamiento con interferón. La prueba inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) es reactiva en alrededor del 50 por ciento de los pacientes con hepatitis autoinmune de tipo 1 no tratada, pero puede excluirse la infección por VHC en casi todos estos pacientes al encontrar un resultado negativo para anti-VHC en el ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación (RIBA) y ausencia de ARN del VHC en suero. La prueba anti-VHC falsa positiva se asocia con la hipergamaglobulinemia de la enfermedad autoinmune. La distinción entre hepatitis crónica C y hepatitis autoinmune de tipo 1 puede complicarse aún más porque algunos pacientes con infección por VHC tienen AAN. Sin embargo, el título de AAN en pacientes con hepatitis crónica C típicamente es menor (i.e., $< 1:160$) y no existe hipergamaglobulinemia significativa. Aunque se ha especulado que la infección por VHC puede inducir el desarrollo de marcadores autoinmunes de enfermedad, esta hipótesis no ha sido demostrada.

Un problema serio es la observación reciente de anticuerpos anti-LKM1 en algunos pacientes con infección crónica por VHC, lo que causa confusión diagnóstica entre la hepatitis autoinmune de tipo 2 y la hepatitis C crónica.^{17,18} En todo el mundo la prevalencia de marcadores de infección por VHC en pacientes con anti-LKM1 detectables varía mucho, de cero a más del 80 por ciento. Por el contrario, la prevalencia de anti-LKM1 en pacientes con hepatitis C crónica varía de cero a 5 por ciento. El suero anti-LKM1 positivo y anti-VHC positivo reacciona con significativamente menos frecuencia con P-450 IID6, el blanco de anti-LKM1, que el suero anti-LKM1 positivo y anti-VHC negativo. En especial, el suero de pacientes con hepatitis autoinmune de tipo 2 reacciona con un epítipo lineal contenido dentro de P-450 IID6, mientras que el suero de pacientes con marcadores de VHC y no anti-LKM1 no. Aún más, el anti-GOR, un anticuerpo a la proteína GOR que se encuentra en pacientes con infección por VHC está presente en forma frecuente en los pacientes anti-LKM1 positivos que son también positivos para anti-VHC, pero ausente en los que son negativos para anti-VHC.¹⁸ Por lo tanto, en algunos pacientes el VHC parece inducir autoinmunidad contra GOR y LKM1.

Estos datos apoyan la división de la hepatitis autoinmune de tipo 2 en dos subtipos [ver tablas 1 y 4].

Tabla 4 Diferencias entre los subtipos de la hepatitis autoinmune de tipo 2		
Parámetro	Tipo 2a	Tipo 2b
Edad	Más joven	Mayor
Sexo	Mujer > hombre	Hombre > mujer
Anti-LKM1	Título alto	Título bajo
Anti-VHC	-	+
Anti-GOR	-	+
Enfermedad	Activa	Menos activa
Tratamiento inmunosupresor	Eficaz	Menos eficaz

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 3

La hepatitis autoinmune tipo 3 es la de detección más reciente y menos establecida.⁸⁻¹⁰ Se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra un antígeno hepático soluble (anti-SLA), un antígeno hepático/pancreático recién caracterizado (anti-LP), o contra ambos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes tienen también AML, AAM o ambos positivos. La presencia de anti-SLA o anti-LP identifica a este pequeño grupo de pacientes con hepatitis autoinmune y sirve para distinguirlos de pacientes que tienen hepatitis crónica de causa viral no determinada (hepatitis no A a E) o una variedad criptogénica no clasificada. Es adecuado el tratamiento con prednisona sola o prednisona y azatioprina.

SINDROMES DE SOBREPOSICION

Se han reconocido síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, pero no son frecuentes.⁹ Se ha propuesto el término colangitis autoinmune para caracterizar a pacientes con colestasis bioquímica o histológica que recuerda cirrosis biliar primaria, con AAM negativo y nivel normal de IgM, títulos altos de AAN y aumento en el nivel de IgG.¹⁹ Los resultados de la colangiografía son normales. Estos pacientes pueden responder mejor a los esteroides que al ursodiol. La historia natural de la colangitis autoinmune y su posible evolución a cirrosis biliar primaria requieren de mayor estudio.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes que tienen las características clínicas, bioquímicas e histológicas de la

hepatitis autoinmune de tipo 1 deben ser tratados con esteroides.^{20,21} Los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2a o tipo 3 se tratan de manera semejante. El esquema habitual consiste en prednisona (15 a 20 mg/día). Aunque el 10 a 20 por ciento de los pacientes no mejora con este esquema, algunos sí lo hacen con una dosis de esteroides más alta (alrededor de 60 mg/día). Puede administrarse una combinación de prednisona en dosis bajas (5 a 10 mg/día) y azatioprina (50 a 100 mg/día) a los pacientes que tienen efectos adversos intolerables por la prednisona. La azatioprina sola no induce remisión, pero puede prevenir recaídas.²²

Ocurre remisión clínica, bioquímica e histológica en el 60 a 80 por ciento de los pacientes tratados. En general, los síntomas se reducen a los 3 meses, las pruebas de función hepática mejoran en 3 a 6 meses y ocurre resolución histológica en 2 años. La presencia de marcadores autoinmunes, como AAN, no influye en forma apreciable en la respuesta inicial a los esteroides en los pacientes con hepatitis autoinmune.

Es difícil determinar cuando debe suspenderse el tratamiento. Un enfoque consiste en suspender cuando los síntomas clínicos ceden, los niveles de aminotransferasas séricas se han estabilizado a menos que el doble de lo normal y no existe ya necrosis activa de las células hepáticas en la biopsia del hígado.²⁰ Una vez que se toma la decisión de suspender el tratamiento los medicamentos deben disminuirse en forma progresiva en 6 a 12 meses. A pesar de cualquier precaución, ocurrirán recaídas en 3 a 6 meses en el 40 a 50 por ciento de los pacientes.²³ Las recaídas son menos probables si la biopsia muestra que la actividad inflamatoria se ha resuelto por completo y la apariencia histológica del hígado es normal. Puede alcanzarse remisión sostenida (> 5 años) en el 20 por ciento de los pacientes que son tratados con inmunosupresores.²⁴ Un subtipo de pacientes con hepatitis autoinmune tiene síntomas severos al inicio y marcadores significativos de un proceso autoinmune (i.e., títulos de autoanticuerpos altos en sangre, elevación marcada de gamaglobulina y muchas células plasmáticas portales en la biopsia de hígado), estos pacientes sufren recaídas uniformes al suspender el tratamiento con esteroides. La suspensión del manejo en este grupo de pacientes debe realizarse con gran precaución o debe mantenerse tratamiento por tiempo prolongado.

El tratamiento esteroideo no está exento de riesgos. Se desarrollan obesidad, facies cushinoide, acné o estrías a los 2 años de tratamiento en por lo menos el 80 por ciento de los pacientes. Cuando el tratamiento se continúa por más de 18 meses se desarrollan una o más complicaciones severas (v.gr., diabetes, hipertensión, cataratas, psicosis, infecciones u osteoporosis con colapso vertebral) en más del 50 por ciento de los pacientes. El riesgo de complicaciones aumenta con la duración del tratamiento. Además, la azatioprina puede provocar depresión severa de la médula ósea o pancreatitis.

No todos los pacientes con supuesta hepatitis autoinmune deben tratarse con fármacos inmunosupresores.^{9,10} Debe considerarse el tratamiento de los ancianos con mucho cuidado por los efectos adversos. Los pacientes con cirrosis avanzada y alteraciones relativamente modestas en las aminotransferasas séricas (< 100 UI/L) tampoco son buenos candidatos para tratamiento; en estos pacientes no se resolverá la fibrosis severa ni se pueden prevenir las secuelas de la hipertensión portal, y el componente de hepatitis (contra el que es eficaz el efecto antiinflamatorio de los esteroides) no es

marcado. Por último, es dudoso el beneficio del tratamiento en los pacientes asintomáticos. Estos pacientes suelen funcionar en forma normal, su enfermedad progresa muy lento y el riesgo por el tratamiento a largo plazo es significativo.

Hepatitis crónica B

EPIDEMIOLOGIA

La hepatitis crónica B es un gran problema de salud: el 5 por ciento de la población mundial, o 300 millones de personas, son portadores crónicos.^{25,26} En los Estados Unidos se reportan 300,000 nuevos casos de enfermedad aguda al Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) cada año, y el 5 por ciento de estos pacientes, que son 15,000 personas, se vuelven nuevos portadores crónicos. La prevalencia de portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) en los Estados Unidos es de 0.2 a 0.5 por ciento en la población general. Sin embargo, se han identificado tasas de portador 5 a 10 veces más altas entre ciertos grupos, incluyendo asiático-americanos, personas que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas o hemodiálisis, adictos a drogas intravenosas, varones homosexuales y pacientes con SIDA. Además, se han reconocido tasas de portador de 5 a 20 por ciento en ciertas poblaciones de algunos estados, como Alaska y Hawai.

HISTORIA NATURAL

La hepatitis crónica B puede diagnosticarse con confianza con pruebas serológicas [*ver tabla 1*]. En pacientes con infección crónica por VHB el AgHBs permanece detectable por más de 6 meses. Después de este tiempo desaparece en forma espontánea en el 1 a 2 por ciento de los pacientes cada año. Las personas que continúan con pruebas positivas, que están asintomáticas y que tienen niveles normales de aminotransferasas se denominan portadores del AgHBs. Otros pacientes con infección crónica y AgHBs positivo pueden tener evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática crónica (i.e., niveles aumentados de aminotransferasa) y en ellos se hace diagnóstico de hepatitis B crónica. La infección crónica por VHB puede dividirse en dos fases: (1) una fase de replicación activa, muy infecciosa y que se caracteriza por niveles altos de viriones circulantes, presencia de ADN de VHB, ADN polimerasa, antígeno e de la hepatitis B (AgHBs), y ADN episomal libre en los hepatocitos, y (2) una fase replicativa lenta mínimamente infecciosa caracterizada por escasos viriones circulantes, niveles no detectables de ADN de VHB, polimerasa de ADN y AgHBs, la presencia de anticuerpo circulante contra el AgHBs (anti-HBs) y la presencia de ADN de VHB integrado en los hepatocitos.

La edad en el momento de la infección inicial por VHB es el principal factor determinante de la cronicidad. Aunque hasta el 90 por ciento de los neonatos infectados se vuelven portadores, la tasa de portadores disminuye al aumentar la edad en el momento de la infección, de modo que solo 3 a 5 por ciento de los adultos recién infectados no eliminan el AgHBs. Otro factor de riesgo importante para la cronicidad es la presencia de inmunosupresión intrínseca o iatrogénica. El género también es un determinante bien establecido pero poco conocido de cronicidad, las mujeres tienen más probabilidad

que los varones de eliminar el AgsHB. Como resultado, predominan los varones en todas las poblaciones de portadores de AgsHB.

En algunos pacientes con infección crónica por VHB que han perdido los marcadores previos de replicación del VHB (v.gr., ADN del VHB y AgeHB) se han observado exacerbaciones bioquímicas, clínicas e histológicas que simulan hepatitis aguda. Estas exacerbaciones, denominadas reactivación, aparecen en forma espontánea pero también se han reportado en pacientes oncológicos después de suprimir la quimioterapia. La reactivación parece ser consecuencia de aumento en la replicación del VHB porque reaparecen en el suero ADN de VHB, polimerasa de ADN y AgeHB en forma concomitante a la elevación en el nivel de ALT.

La infección persistente por VHB es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, el carcinoma no dermatológico más prevalente en el mundo. En Taiwan el riesgo relativo de carcinoma hepatocelular es alrededor de 200 veces más alto en portadores de VHB que en no portadores.²⁷ Además, se han identificado áreas de muy alto riesgo en el sub-Sahara de Africa y Asia, en donde se ha detectado una estrecha correlación entre las tasas de carcinoma hepatocelular y de portador de VHB. Las evidencias preliminares sugieren que el uso de pruebas de escrutinio, incluyendo ultrasonido y alfa-fetoproteína sérica, pueden ser útiles para el diagnóstico temprano de carcinoma hepatocelular, que puede tratarse.

TRATAMIENTO

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis crónica B es erradicar la infección por VHB y evitar el desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular.^{25,26} Aunque los tratamientos disponibles en la actualidad no han demostrado lograr estos objetivos, pueden suprimir la replicación del VHB y causar mejoría en las características clínicas, bioquímicas e histológicas de la hepatitis B crónica.

Un gran número de estudios ha demostrado la eficacia del interferón alfa-2b en el tratamiento de la hepatitis B ADN del VHB positiva y AgeHB positiva.^{25,26} La dosis es de 30 a 35 millones de U/semana (subcutánea o intramuscular durante 4 meses) administradas 5 millones U/día o 10 millones U tres veces por semana.^{28,29} El tratamiento causa eliminación de la replicación del VHB (pérdida del AgeHB y del ADN del VHB) en el 40 por ciento de los pacientes y desaparición del AgsHB en alrededor del 10 por ciento.^{25,26,28} Los predictores de respuesta al interferón incluyen un nivel de VHB menor de 100 pg/ml, concentración de ALT mayor de 200 UI/L, menor duración de la infección, orientación heterosexual y género femenino.^{25,26,28} Los estudios muestran que después de varios años hasta el 60 por ciento de los pacientes que responden al interferón pueden perder el AgsHB y que muchas de estas personas desarrollan anticuerpos contra el AgsHB (anti-HBs).³⁰ Por fortuna, las recaídas con reaparición del AgeHB son muy raras. En un meta-análisis reciente de estudios de interferón, ocurrió pérdida de los marcadores virales de replicación y normalización del nivel de ALT con 20 por ciento mayor frecuencia en los pacientes tratados que en los sujetos controles.³¹ Aún más, el interferón ha demostrado prolongar la vida y disminuir los costos de tratamiento en los pacientes con hepatitis crónica B que tienen AgeHB

detectable.³²

Debido a que los estudios han encontrado que la reducción de esteroides con frecuencia se asocia con recidiva de la enfermedad hepática y eliminación espontánea del AgeHB, se iniciaron estudios para evaluar la utilidad de esquemas cortos de esteroides para aumentar la eficacia del interferón en pacientes con infección crónica por VHB. Sin embargo, cuatro de los cinco estudios no mostraron diferencia entre el uso de esteroides seguido de interferón y el uso de interferón solo en el tratamiento de la hepatitis crónica B.^{25,26} Por lo tanto, no suele usarse la combinación de prednisona e interferón, aunque puede aumentar la pérdida de AgeHB en los pacientes que tienen nivel bajo de ALT (< 100 UI/L).^{31,32}

El interferón causa con frecuencia efectos adversos, pero casi siempre manejables. Entre ellos se incluyen síntomas semejantes a la influenza (fiebre, mialgia, artralgia y cefalea), toxicidad hematológica (granulocitopenia, leucopenia y trombocitopenia), síntomas sistémicos (fatiga y pérdida de cabello), signos neurológicos (menor concentración, depresión, irritabilidad) y alteraciones del sistema inmunológico (desarrollo de autoanticuerpos, enfermedad tiroidea u otras enfermedades autoinmunes). Los pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón, cirrosis descompensada, inmunosupresión asociada a trasplante de órganos, enfermedad autoinmune activa o enfermedad psiquiátrica significativa, incluyendo depresión, no deben recibir el tratamiento.

Debe mencionarse que el interferón es considerablemente menos eficaz en adultos chinos con hepatitis crónica B que en pacientes blancos, ocurriendo pérdida sostenida del AgeHB en solo el 15 por ciento de los pacientes.³³ Sin embargo, los pacientes chinos con nivel aumentado de ALT tienen una tasa de respuesta semejante a la de los caucásicos, mientras que los pacientes chinos con nivel normal de ALT (y quizá tolerancia inmunológica al VHB) responden mal.^{25,26,34}

La mayoría de los pacientes que tienen anti-HBe tienen enfermedad hepática inactiva y no se benefician con el interferón. Sin embargo, una excepción la constituye un subgrupo de pacientes anti-HBe positivos que tienen una mutación precentral, reconocidos por la ausencia de AgeHB con presencia de ADN de VHB en concentraciones altas. Estos pacientes tienen buena respuesta al interferón, aunque la tasa de recaída es alta.^{35,36}

Por último, los pacientes con cirrosis poco descompensada pueden ser tratados con dosis bajas y graduadas de interferón. Un tercio de estos pacientes responderá y tendrá pérdida sustancial del ADN del VHB y del AgeHB que se asocia con resolución de los síntomas de cirrosis.³⁷ Sin embargo, estos pacientes deben vigilarse con cuidado porque son comunes las infecciones bacterianas y la exacerbación de la hepatitis.

Otros agentes que se han probado en el tratamiento de la hepatitis crónica B son el interferón beta, la timosina (que aumenta la respuesta inmunológica) y diversos análogos de nucleósidos, de los que la lamivudina (2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina, también conocida como 3TC) es la más promisorio.^{25,26} En estudios preliminares el tratamiento a corto plazo con lamivudina suprime en forma dramática la

replicación del VHB en pocas semanas.³⁸ En la actualidad se realizan grandes estudios multicéntricos para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo.

Puede realizarse trasplante de hígado para la insuficiencia hepática asociada con hepatitis crónica B, pero el VHB infecta el aloinjerto en el 80 a 100 por ciento de los casos (si no se administra profilaxis antiviral) y la supervivencia a largo plazo es de solo 45 a 50 por ciento (comparado con 80 a 85 por ciento en pacientes trasplantados con otros tipos de cirrosis).³⁹ La reinfección por el VHB suele ser acelerada y progresar a cirrosis; algunos pacientes trasplantados tienen una variedad poco usual de reinfección por VHB llamada colestasis fibrosa o hepatitis citolítica, que progresa con rapidez a falla hepática.^{40,41} Como resultado, la mayoría de los centros de trasplante implementan en la actualidad estrategias antivirales profilácticas para disminuir la reinfección. Dos de estas estrategias son (1) la administración transoperatoria, posoperatoria inmediata y a largo plazo de inmunoglobulina contra hepatitis B en dosis altas (IGHB) (para mantener el nivel de anti-HBs > 100 a 200 mUI/ml a largo plazo) y (2) la administración de lamivudina, sea sola o con IGHB.^{42,43} También es útil emplear dosis menores de las habituales de inmunosupresores.⁴⁴ Los estudios preliminares de los estudios que usaron estas estrategias de profilaxis contra la reinfección por VHB sugieren que la tasa de reinfección puede disminuirse a 10 a 20 por ciento y que mejoran las tasas de supervivencia a 1 y 3 años.

Hepatitis crónica D

La hepatitis D (hepatitis delta) parece responder por lo menos en forma temporal a dosis altas de interferón alfa (9 millones de unidades tres veces por semana por 48 semanas).⁴⁵ En un estudio los niveles de aminotransferasas regresaron a lo normal en el 71 por ciento de los pacientes, y en el 50 por ciento de los mismos eran aún normales un promedio de 39 meses después.⁴⁵ Sin embargo, la depuración de ARN de VHD del suero que ocurrió inmediatamente después del tratamiento no fue sostenida. Durante el seguimiento a largo plazo se encontró ARN del VHD en el suero de todos los pacientes tratados.

Hepatitis crónica C

EPIDEMIOLOGIA

Alrededor de 30,000 casos nuevos de infección aguda por VHC se reportan cada año a los CDC en los Estados Unidos. De estos pacientes, por lo menos el 85 por ciento desarrolla infección crónica por VHC.^{46,47} La prevalencia de portadores de VHC en los Estados Unidos es de alrededor del 1.8 por ciento en la población general. La alta tasa de cronicidad de la infección por VHC hace que la hepatitis crónica C sea una enfermedad mucho más prevalente que la hepatitis crónica B (0.2 a 0.5 por ciento de la población general).

HISTORIA NATURAL

El diagnóstico de hepatitis crónica C típicamente se hace por el hallazgo de niveles de aminotransferasas elevados en forma persistente o intermitente en asociación con un anti-VHC reactivo o por ELISA de segunda generación.⁴⁸⁻⁵⁰ Las muestras de un pequeño porcentaje de pacientes con infección crónica por VHC no reaccionan al ELISA pero sí al anti-HVC por RIBA de segunda generación o muestran ARN del VHC detectable en suero. Las biopsias de hígado demuestran todo el espectro de actividad de la enfermedad, desde inflamación leve de los trayectos portales hasta cirrosis. Algunos datos histológicos, como daño a los conductos biliares, folículos o agregados linfoides y grandes gotas de grasa son sugestivos de hepatitis crónica C.

La historia natural de la hepatitis crónica C parece tener varias décadas de duración.⁵¹ En general, la hepatopatía progresa de modo insidioso y no se desarrolla cirrosis durante muchos años o décadas. La historia natural puede ser más prolongada cuando ocurre infección por VHC en etapas tempranas de la vida. En un estudio japonés el intervalo promedio desde la transfusión de sangre al desarrollo de hepatitis crónica fue de 10 años, para el desarrollo de cirrosis de 21 años, y para desarrollar carcinoma hepatocelular (un factor de riesgo tardío) de 29 años.⁵² Se encontraron resultados semejantes en una población de pacientes observados en un centro de referencia de hígado en los Estados Unidos, siendo el intervalo promedio desde la transfusión a la cirrosis de 21 años y al carcinoma hepatocelular de 28 años.⁵³ En contraste con estos reportes de evolución, un análisis reciente de estudios postransfusión en los Estados Unidos encontró que, después de hasta 18 años de seguimiento, la tasa de supervivencia de pacientes que desarrollaron hepatitis no-A no-B después de una transfusión de sangre no fue diferente de la tasa de supervivencia de los sujetos controles que no desarrollaron hepatitis después de la transfusión.⁵⁴ Sin embargo, la mortalidad en los pacientes que tuvieron hepatitis postransfusión fue causada con una frecuencia significativamente mayor por enfermedad hepática que por otras formas de enfermedad. En un estudio europeo extenso y cruzado, diseñado para evaluar la progresión natural de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C, el intervalo promedio desde el tiempo supuesto de infección a cirrosis, identificada por biopsia hepática, fue de 30 años.⁵⁵ La tasa de progresión a fibrosis y cirrosis no se distribuyó en forma normal, con datos que sugieren por lo menos tres poblaciones de pacientes denominados de fibrosis rápida (tiempo promedio a cirrosis < 30 años), de fibrosis intermedia y de fibrosis lenta (no progresión a cirrosis o por lo menos 50 años desde la infección a la cirrosis). Tres factores independientes se asociaron con mayor tasa de progresión a cirrosis, edad mayor de 40 años en el momento de la infección, consumo diario de alcohol de 50 g o más y género masculino.

TRATAMIENTO

En 1991 se autorizó el uso del interferón alfa 2, en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana durante 6 meses, para tratar la hepatitis crónica C.^{56,57} Los datos de un estudio multicéntrico en Estados Unidos indicaron que este esquema normaliza el nivel sérico de ALT o lo reduce en más del 50 por ciento en alrededor de la mitad de los pacientes y disminuye la inflamación, según lo indica la biopsia hepática.⁵⁸ Por desgracia, debido a que el 50 por ciento de los pacientes que responden sufren una recaída en 6 meses, solo el 20 a 25 por ciento tienen respuesta sostenida al tratamiento. Los meta-análisis de estudios publicados sobre interferón alfa 2b para la hepatitis crónica C muestran respuestas

bioquímicas (ALT normal) y virológicas (ARN del VHC no detectable) al final del tratamiento de 47 y 29 por ciento, respectivamente.⁵⁷ Las tasas de respuesta bioquímica y virológica sostenida después de 6 meses de terminado el tratamiento fueron de 22 y 8 por ciento, respectivamente.

Se han autorizado dos nuevos interferones para el tratamiento de la hepatitis crónica C, el interferón alfa-2a en 1996 y el interferón alfacon-1 (interferón de consenso) en 1997.^{59,60} Un cuarto interferón, el alfa-n1 (interferón linfoblastoide), muestra eficacia semejante a la de otros interferones, pero aún no ha sido autorizado a usarse en los Estados Unidos.⁶¹ De acuerdo con la conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) realizada en marzo de 1997, todas las formas de interferón parecen tener una eficacia semejante en el tratamiento de la hepatitis crónica C.⁶²

Para aumentar la eficacia del tratamiento con interferón, en la actualidad se prueban dosis y duraciones de tratamiento alternativas, además de otros fármacos.^{47,56,62} Aunque los pacientes que sufren recaídas después de los 6 meses tradicionales de tratamiento con interferón alfa-2b pueden recibir otro esquema de 6 meses de tratamiento para reinducir la remisión, invariablemente sufren una nueva recaída cuando se suspende el tratamiento. Datos recientes sugieren que puede ser más eficaz un esquema más prolongado de tratamiento al inicio (12 a 18 meses) y quizá dosis mayores de interferón (5 a 6 millones de unidades tres veces por semana). Los datos acumulados apoyan más el prolongar el periodo de tratamiento que el usar dosis mayores. En un estudio la administración de interferón durante 12 meses, comparada con la administración por 6 meses, redujo el riesgo de recaídas.⁶³ En otro, un esquema de 18 meses de interferón produjo una mejoría significativamente mayor de las lesiones hepáticas que los periodos de tratamiento más breves.⁶⁴ En un estudio de retratamiento usando una dosis más alta de interferón alfacon-1 (15 µg en lugar de los 9 µg habituales) tres veces por semana en pacientes que no habían fracasado con un esquema previo de 6 meses de interferón, se lograron respuestas virológicas sostenidas 6 meses después de terminado el tratamiento de 48 semanas de duración en el 13 por ciento de los pacientes que antes no habían respondido y en el 58 por ciento de las recaídas.⁶⁰ El tratamiento a largo plazo con la menor dosis de interferón necesaria para mantener la remisión puede ser un enfoque útil que requiere de más estudio. La tasa generalmente alta de recaídas en pacientes tratados con interferón sugiere que éste suprime la replicación viral, más que erradica o cura la infección por VHC. Sin embargo, los pacientes que tienen una respuesta prolongada al interferón tienen desaparición prolongada del ARN del VHC en suero e hígado.⁶⁵

Los estudios preliminares de ribavirina, un análogo de nucleósidos con un espectro amplio de actividad antiviral contra los virus ARN, muestran que la administración de este agente solo reduce la concentración de ALT y disminuye, pero no erradica, el ARN del VHC en suero. Sin embargo, la combinación de interferón y ribavirina parece ser más eficaz que cualquier otro agente usado solo.⁶⁶ En la actualidad se realizan grandes estudios multicéntricos y los datos que definen la presencia de respuestas prolongadas en pacientes tratados en forma inicial o pacientes que ya han fallado al tratamiento con interferón pronto estarán disponibles.

Se conocen ya algunos de los factores que auguran un pronóstico favorable para el interferón.⁶⁷ En

particular, un genotipo viral diferente del tipo 1, un nivel bajo de viremia y la ausencia de cirrosis se asocian con mejor respuesta. La alta tasa de mutación espontánea del VHC crea heterogeneidad genómica (cuasiespecies), que pueden participar en la resistencia al tratamiento con interferón.⁶⁸ Otros factores, como la edad avanzada, la infección por tiempo prolongado, la obesidad, los niveles altos de gamaglutamiltransferasa en suero y el alto nivel de hierro en el hígado pueden asociarse también con mala respuesta al interferón.

En vista de estos datos, los pacientes deben ser educados sobre lo que pueden esperar del tratamiento con interferón y sobre los factores que determinan la respuesta. Antes de iniciar el tratamiento con interferón los médicos deben analizar la información disponible sobre la historia natural de la hepatitis crónica C, los resultados del tratamiento con el interferón, el grado de daño y fibrosis en la biopsia hepática y los niveles de viremia. La genotipificación viral todavía no está disponible en general, pero pronto será una medida adicional pretratamiento que podrá usarse para tomar la decisión final sobre el tratamiento con interferón. Las recomendaciones de tratamiento que surgieron del reporte de los NIH en marzo de 1997 fueron tratar a los pacientes con hepatitis crónica C y ALT persistentemente elevada, ARN del VHC positivo y biopsia hepática que demuestre fibrosis portal o en puentes e inflamación por lo menos moderada.⁶² El tratamiento de los pacientes con enfermedad histológica más leve y cirrosis compensada debe decidirse en forma individual y los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales no deben tratarse fuera de estudios clínicos. El tratamiento con interferón puede iniciarse sin una biopsia previa de hígado si el paciente desea someterse a un intento terapéutico independientemente del estado histológico de la enfermedad. Una vez comenzado el tratamiento con interferón, debe administrarse a los pacientes por lo menos durante 1 año. En los pacientes sin respuesta bioquímica o virológica después de 3 a 4 meses debe suspenderse.

La hepatitis crónica C con falla hepática es una de las indicaciones más comunes de trasplante hepático.⁴⁷ Aunque el virus de la hepatitis C reinfecta el aloinjerto en casi el 100 por ciento de los casos, la enfermedad subsecuente suele ser leve y solo un pequeño porcentaje de los casos progresa a cirrosis con falla hepática.⁶⁹ Algunos pacientes pueden adquirir infección por el virus de la hepatitis C después de un trasplante hepático, sea del órgano del donador o de transfusiones asociadas.

Otras causas de hepatitis crónica

Varias enfermedades hepáticas, incluyen la hepatitis crónica inducida por drogas,⁷⁰ la enfermedad de Wilson,⁷¹ la deficiencia de alfa₁-antitripsina,⁷² la cirrosis biliar primaria,⁷³ y la colangitis esclerosante primaria,⁷⁴ deben distinguirse de las hepatitis autoinmunes y virales crónicas. En la mayoría de los casos estas enfermedades pueden identificarse por sus datos clínicos, bioquímicos e histológicos.

HEPATITIS CRONICA INDUCIDA POR DROGAS

La hepatitis crónica inducida por drogas constituye una categoría pequeña pero importante de hepatitis crónica.⁷⁰ La metildopa, la trazodona y la isoniacida son causas bien reconocidas. Además, en ocasiones

se han reportado casos después del tratamiento con sulfonamidas, propiltiouracilo, nitrofurantoína, acetaminofén, aspirina y dantrolene, y también se ha implicado a otros fármacos. Por lo tanto, es razonable suspender todos los medicamentos posibles cuando se diagnostica por primera vez la hepatitis crónica. Si la hepatitis del paciente tiene relación con algún fármaco las alteraciones de la función hepática y el curso clínico de la enfermedad con frecuencia mejoran al suspender el agente causal.

ENFERMEDAD DE WILSON

Cuando no existen alteraciones neurológicas la enfermedad de Wilson simula la hepatitis crónica. Es crucial establecer el diagnóstico porque se dispone de tratamiento específico con penicilamina. La medición del contenido de cobre en el tejido hepático obtenido por biopsia es definitiva. Si no se puede realizar una biopsia, debe medirse la ceruloplasmina en suero y los niveles de cobre en orina de 24 horas, realizando examen con lámpara de hendidura en busca de anillos de Kayser-Fleischer en todos los pacientes menores de 35 años en los que no se encuentre la causa de una hepatitis crónica después de las pruebas habituales. Si los resultados de las tres pruebas son normales, puede excluirse la posibilidad de enfermedad de Wilson.

DEFICIENCIA DE ALFA₁-ANTITRIPSINA

La deficiencia de alfa₁-antitripsina se asocia con enfermedad hepática activa leve y progresiva, que evoluciona a cirrosis. La hepatopatía asociada con deficiencia de alfa₁-antitripsina puede distinguirse de la hepatitis crónica por disminución de la alfa₁-globulina en la electroforesis de proteínas, por resultados específicos de alfa₁-antitripsina en suero y por inclusiones en el parénquima hepático que son positivas en la tinción periódica de Schiff.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria puede ser indistinguible de la hepatitis crónica en la biopsia hepática. La hiperpigmentación característica, el aumento importante en la fosfatasa alcalina sérica y los títulos altos de AAM (> 1:160) son útiles en el diagnóstico diferencial.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria puede en ocasiones simular hepatitis crónica. La elevación importante en la fosfatasa alcalina en suero y la enfermedad inflamatoria del intestino asociada ayudan, en la mayoría de los casos, a distinguir este padecimiento de la hepatitis crónica. El diagnóstico definitivo se realiza por colangiografía endoscópica retrógrada.

Bibliografía

1. Maddrey WC: Chronic hepatitis. *Dis Mon* 39:53, 1993
2. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19:1513, 1994 [PMID 8188183]
3. Terminology of chronic hepatitis. International Working Party. *Am J Gastroenterol* 90:181, 1995
4. Ludwig J: Histopathological diagnosis and terminology of chronic hepatitis. *J Hepatol* 23(suppl 1):49, 1995
5. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1:431, 1981 [PMID 7308988]
6. Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 13:372, 1991
7. Batts KP, Ludwig J: Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 19:1409, 1995 [PMID 7503362]
8. Johnson PJ, McFarlane IG, Eddleston ALWF: The natural course and heterogeneity of autoimmune-type chronic active hepatitis. *Semin Liver Dis* 11:187, 1991 [PMID 1925643]
9. Czaja AJ: The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 125:588, 1996
10. Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 334:897, 1996
11. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et al: Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 13:701, 1991 [PMID 2010165]

12. Scully LJ, Toze C, Sengar DPS, et al: Early-onset autoimmune hepatitis is associated with a C4A gene deletion. *Gastroenterology* 104:1478, 1993 [PMID 8482459]
13. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al: Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 21:78, 1980 [PMID 6988304]
14. Homberg J-C, Abuaf N, Bernard O, et al: Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 7:1333, 1987
15. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al: LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 88:1370, 1991
16. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA: Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 103:1290, 1992 [PMID 1397887]
17. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, et al: Hepatitis C virus replication in "autoimmune" chronic hepatitis. *J Hepatol* 13:364, 1991 [PMID 1725529]
18. Michel G, Ritter A, Gerken G, et al: Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 339:267, 1992 [PMID 1346282]
19. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, et al: Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis: clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 40:1232, 1995 [PMID 7781439]
20. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, et al: Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 63:820, 1972 [PMID 4538724]
21. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 40:160, 1971

22. . Stellan AJ, Hegarty JE, Eddleston ALW, et al: Controlled trial of azathioprine withdrawal in HBsAg negative chronic active hepatitis. *Gut* 25:A559, 1984
23. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WHJ: Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 78:518, 1980 [PMID 7351290]
24. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT: Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 92:215, 1987 [PMID 3781190]
25. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 336:347, 1997
26. Hoofnagle JH, Lau D: New therapies for chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 4:41, 1997
27. Beasley RP, Hwang L-Y: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, Eds. Grune & Stratton, Orlando, Florida, 1984, p 209
28. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al: A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 323:295, 1990 [PMID 2195346]
29. Perez V, Tanno H, Villamil F, et al: Recombinant interferon alfa-2b following prednisone withdrawal in the treatment of chronic type B hepatitis. *J Hepatol* 11:S113, 1990
30. Korenman J, Baker B, Waggoner J, et al: Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 114:629, 1991
31. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 119:312, 1993

32. Wong JB, Koff RS, Tine F, et al: Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 122:664, 1995 [PMID 7702228]
33. Lok ASF, Lai C-L, Wu P-C, et al: Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant α_2 -interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 2:298, 1988
34. Lok ASF, Wu P-C, Lai C-L, et al: A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 102:2091, 1992
35. Pastore G, Santantonio T, Milella M, et al: Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 14:221, 1992 [PMID 1500686]
36. Ashur Y, Ilan Y, Galun E, et al: Beneficial effect of alpha interferon in patients bearing HBV pre core mutant (abstr). *Hepatology* 20:298A, 1994
37. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al: Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 104:1116, 1993
38. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al: A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 333:1657, 1995 [PMID 7477217]
39. Keeffe EB: Selection of patients for liver transplantation. *Transplantation of the Liver*, 2nd ed. Maddrey WC, Sorrell MF, Eds. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1995, p 13
40. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al: Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 13:150, 1991 [PMID 1988336]
41. Benner KG, Lee RG, Keeffe EB, et al: Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Gastroenterology* 103:1307, 1992

42. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329:1842, 1993 [PMID 8247035]
43. Perrillo R, Rakela J, Martin P, et al: Lamivudine for suppression and/or prevention of hepatitis B when given pre/post liver transplantation (OLT) (abstr). *Hepatology* 26:260A, 1997
44. Gish RG, Keeffe EB, Lim J, et al: Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 22:257, 1995 [PMID 7608474]
45. Farci P, Mandas A, Cioana A, et al: Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 330:88, 1994 [PMID 8259188]
46. Alter MJ: Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):62S, 1997
47. Di Bisceglie AM: Hepatitis C. *Lancet* 351:9110, 1998
48. Hoofnagle JH: Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 26(suppl 1): 15S, 1997
49. Gretch DR: Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):43S, 1997
50. Lok AS, Gunaratnam NT: Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):48S, 1997
51. . Seeff LB: Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):21S, 1997
52. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12:671, 1990 [PMID 2170265]
53. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332:1463, 1995 [PMID 7739682]

54. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al: Long-term mortality after transfusion- associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 327:1906, 1992 [PMID 1454085]
55. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349:825, 1997 [PMID 9121257]
56. Lindsay KL: Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 26(suppl 1):71S, 1997
57. Carithers RL Jr, Emerson SS: Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 26(suppl 1):83S, 1997
58. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 321:1501, 1989
59. Lee WM: Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials. *Hepatology* 26(suppl 1): 89S, 1997
60. Keefe EB, Hollinger FB: Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 26(suppl 1):101S, 1997
61. Farrell GC: Therapy of hepatitis C: interferon alfa-n1 trials. *Hepatology* 26(suppl 1):96S, 1997
62. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):2S, 1997
63. Chemello L, Bonetti P, Cavalletto L, et al: Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 22:700, 1995 [PMID 7657272]
64. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al: A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332:1457, 1995
65. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al: Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-a therapy. *Ann Intern Med* 127:875, 1997 [PMID 9382365]
66. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O: Therapy of hepatitis C: alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 26(suppl 1):108S, 1997

67. Conjeevaram HS, Everhart JE, Hoofnagle JH: Predictors of a sustained beneficial response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C (editorial). *Hepatology* 22:1326, 1995 [PMID 7557888]
68. Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, et al: Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 20:1121, 1994 [PMID 7523271]
69. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, et al: Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 103:317, 1992 [PMID 1377143]
70. Zimmerman HJ, Ishak KG: General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 24:739, 1995 [PMID 8749897]
71. Cuthbert JA: Wilson's disease: a new gene and an animal model for an old disease. *J Invest Med* 43:323, 1995
72. Perlmutter DH: Liver disease associated with α_1 -antitrypsin deficiency. *Progress in Liver Diseases*, Vol 11. Boyer JL, Ockner RK, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 139
73. Laurin JM, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 12:331, 1994 [PMID 7712616]
74. Lee Y-M, Kaplan MM: Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 332:924, 1995