

AVANCES EN

HEPATOLOGÍA

2012

EDITORES

Martín Tagle Arróspide

Alejandro Bussalleu Rivera



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Estimado lector:

Para facilitar la lectura del libro, en el ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES (pp. IX a xiv), al final de la línea correspondiente al nombre de cada autor, después del folio, aparece una ⇔ (flecha). Al hacer click sobre esta o el folio usted podrá ubicarse exactamente en la página donde comienza el artículo de ese autor.

En el CONTENIDO (pp. xv a xvi), al hacer click sobre los números que aparecen al final de la línea de puntos, usted se ubicará al inicio del artículo de su interés.

Al inicio de cada artículo, si desea regresar al CONTENIDO solo tiene que hacer click en el ◀ (triángulo gris) que aparece a la mano derecha del autor u autores del artículo.

Al final de cada artículo, si hace click en la ⇐ (flecha) o el nombre del autor, retornará al ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES, y si hace click en el □ (recuadro rojo), volverá al CONTENIDO.

Cuando un artículo tiene notas de pie de página que refieran a otro, solo haga click en el texto que aparece en color rojo y podrá consultarlo de inmediato.

Los editores

AVANCES EN HEPATOLOGÍA 2012

AVANCES EN

HEPATOLOGÍA

2012

EDITORES

Martín Tagle Arróspide

Alejandro Bussalleu Rivera



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CP
WI
100
A8 Avances en Hepatología 2012 / Martín Tagle Arróspide... [et al.]
– Lima : Imp. Santa Ana SAC, 2012.
342 p. : ilus.

GASTROENTEROLOGÍA / HEPATITIS VIRAL HUMANA /
HEPATOPATÍAS / CARCINOMA HEPATOCELULAR /
FIBROSIS. Complicaciones / TRASPLANTE DE HÍGADO /
Tagle Arróspide, Martín... [et al.]

© MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE, ALEJANDRO BUSSALLEU RIVERA
© UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras. Lima 31, Perú
Teléfono: 319-0000, anexo 2248
ceditorial@oficinas-upch.pe
<http://www.upch.edu.pe/rector/ceditorial>

Primera edición
Lima, septiembre de 2012

CORRECCIÓN Y CUIDADO DE EDICIÓN: Rosario Rey de Castro
SECRETARÍA: Luisa Fuentes
DIAGRAMACIÓN: Julio Roncal
IMPRESIÓN: Impresiones Santa Ana S.A.C.
Las Lilas 120, Lince. Lima 14, Perú
Teléfono: 221-5852
santaana@impsantaana.com

ISBN 978-9972-806-92-6
Hecho el depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N.º 2012-11152

Impreso en el Perú

DISTRIBUCIÓN GRATUITA

Derechos reservados

Prohibida la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio sin autorización escrita de los editores.



En la imagen, de izquierda a derecha, Dr. Rolando Figueroa Barrios, Dr. Benjamín Alhalel Gabay y Dr. Alberto Ramírez Ramos.

El Dr. Figueroa Barrios, gran maestro y entusiasta hepatólogo, fundó y fue el primer presidente de la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH).

El Dr. Alhalel Gabay es un connotado internista con gran interés y dominio del campo de la hepatología.

El Dr. Ramírez Ramos fue quien inició y nos convocó a la aventura editorial que, incluyendo este volumen, consta ya de tres entregas. Él nos acompañó como coeditor en los dos libros anteriores. Esperamos estar a la altura de tan incansable y apasionado gestor.

Los editores dedicamos este libro a nuestros tres queridos profesores. Hemos tenido el privilegio de conocerlos y tenemos hacia ellos un gran respeto y admiración por su brillante trayectoria como profesores universitarios, su nobleza en el diario quehacer, su dedicación y entrega a las actividades docentes, institucionales y de investigación, cualidades que los convierten en paradigmas para las generaciones más jóvenes de médicos en el Perú.

Todos ellos extremadamente inteligentes, cumplidos y responsables con sus tareas, exigentes consigo mismos y con los demás, siempre encontrando el tiempo para acudir cuando el amigo lo requiere. Desde aquí les rendimos homenaje y les manifestamos nuestro más profundo aprecio.

Índice alfabético de autores

ANGELO ALVES DE MATTOS / 198 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología de la

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA)

Profesor Titular, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA)

Porto Alegre, Brasil

JUAN PABLO ARAB / 125 ⇨

Residente de Medicina Interna

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Santiago, Chile

JUAN PABLO ARANCIBIA POCH / 86 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna,

Hospital Clínico Universidad de Chile

Santiago, Chile

MARCO ARRESE / 125 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina,

Pontificia Universidad Católica de Chile

Santiago, Chile

FERNANDO BESSONE / 91 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Profesor Adjunto de Gastroenterología, Facultad de Medicina de Rosario,

Universidad Nacional de Rosario

Ex presidente de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH)

Rosario, Argentina

JAVIER BRAHM BARRIL / 86 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Director de la Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna

Profesor de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile

Santiago, Chile

FERNANDA BRANCO / 198 ⇨

Médica Gastroenteróloga - Hepatóloga

Servicio de Gastroenterología y Hepatología de la

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA)

Porto Alegre, Brasil

CARLA BUSTÍOS SÁNCHEZ / 262 ⇨

Médica Gastroenteróloga

Servicio de Hígado, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud

Clínica El Golf

Lima, Perú

CECILIA CABRERA / 16 ⇨
Médica Gastroenteróloga
Unidad de Hígado, Hospital Nacional
Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud
Lima, Perú

FERNANDO H. CALMET BRUHN / 163 ⇨
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Profesor Auxiliar de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Clínica San Felipe
Lima, Perú

FERNANDO H. CALMET SCHWARTZMANN / 163 ⇨
Médico Residente de Medicina Interna
Universidad de Miami - Hospital Jackson Memorial
Miami, Florida, Estados Unidos

BERTHA CÁRDENAS / 16 ⇨
Médica Residente III de Gastroenterología
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud
Lima, Perú

LUIS D. CARRILLO-CÓRDOVA / 75 ⇨
Médico pasante del Servicio Social
Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado
Fundación Clínica Médica Sur
México, D.F.

HUGO GUILLERMO CEDRÓN CHENG / 251 ⇨
Médico Gastroenterólogo
Profesor de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

JOSÉ C. CHAMAN ORTIZ / 307 ⇨
Médico Cirujano
Jefe del Departamento de Trasplantes,
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud
Profesor Asociado, Universidad Nacional Federico Villarreal
Académico de Número de la Academia Peruana de Cirugía
Lima, Perú

NORBERTO C. CHÁVEZ-TAPIA / 75 ⇨
Médico Gastroenterólogo
Jefe de la Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur
México, D.F.

HUGO CHEINQUER / 28 ⇨
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Profesor Asociado, Universidad Federal de Rio Grande do Sul
Profesor Adjunto, Universidad Federal
de Ciencias de la Salud de Porto Alegre
Porto Alegre, Brasil

GUILLERMO COAYLLA C. / 192 ⇨

Médico Cirujano

Unidad de Páncreas, Unidad de Trasplante Hepático del
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Lima, Perú

MILAGROS DÁVALOS MOSCOL / 46 ⇨

Médica Gastroenteróloga

Presidenta de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)
Médica Asistente del Servicio de Hígado, Departamento del Aparato Digestivo,
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Profesora en la Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres y
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas
Lima, Perú

JAVIER DÍAZ FERRER / 225 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Servicio de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Lima, Perú

JORGE FERRÁNDIZ / 16 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Jefe de la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud
Profesor de Gastroenterología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima, Perú

ESTEBAN GLASINOVIC / 125 ⇨

Residente de Gastroenterología

Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

JORGE HUERTA MERCADO TENORIO / 251 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Hospital Nacional Cayetano Heredia
Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

VÍCTOR IDROVO C. / 213 ⇨

Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo

Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Santa Fe de Bogotá
Secciones de Hepatología y Trasplantes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe
Bogotá, Colombia

RAÚL LAZARTE CUBA / 142 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Hospital Clínico Universidad de Chile
Red Clínica
Santiago, Chile

ROBERTO V. LEÓN B. / 65 ⇨

Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo

Hospital Dr. Domingo Luciani (IVSS)
Instituto Médico La Floresta
Caracas, Venezuela

ADELINA LOZANO MIRANDA / 113 ⇨

Médica Gastroenteróloga

Asistente del Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Profesora de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Lima, Perú

LUIS S. MARSANO OBANDO, MD, FACC, AGAF, FASGE / 279 ⇨

Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo

Jewish Hospital Distinguished Professor of Hepatology

Profesor de Medicina, División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición,

Universidad de Louisville y Louisville Veterans Administration Medical Center

Louisville, Estados Unidos de Norteamérica

NAHUM MÉNDEZ-SÁNCHEZ / 75 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Director del Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado

Fundación Clínica Médica Sur

Profesor de Maestría y Doctorado, Facultad de Medicina de la

Universidad Nacional Autónoma de México

México, D.F.

SANTIAGO MESTANZA VÁSQUEZ / 183 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Presidente de la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH)

Lima, Perú

P. MARTÍN PADILLA MACHACA / 307 ⇨

Médico Gastroenterólogo

Jefe de Servicio Clínico de Apoyo al Trasplante, Departamento de Trasplantes,

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud

Secretario de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)

Past Presidente de la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH)

Lima, Perú

CLAUDIA PAVEZ AZURMENDI / 142 ⇨

Becada de Gastroenterología

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile

Santiago, Chile

VERÓNICA PAZ / 16 ⇨

Médica Gastroenteróloga

Unidad de Hígado, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud

Lima, Perú

FEDERICO PIÑERO / 293 ⇨

Médico Hepatólogo

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Austral

Buenos Aires, Argentina

JAIME PONIACHIK TELLER / 142 ⇨

Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo

Profesor Titular, Coordinador de Postgrado, Sección de Gastroenterología,

Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile

Clínica Santa María

Santiago, Chile

JOSÉ LUIS PINTO VALDIVIA / 10 ⇨

Médico Gastroenterólogo
Hospital Nacional Cayetano Heredia
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Clínica San Borja
Lima, Perú

MARÍA PÍA RAFFA / 293 ⇨

Médica Hepatóloga
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Austral
Buenos Aires, Argentina

GUSTAVO A. RAMÍREZ G. / 65 ⇨

Médico Gastroenterólogo
Servicio de Gastroenterología, Hospital José María Carabaño Tosta (IVSS)
Maracay, Venezuela

RAÚL EDUARDO DE LOS RÍOS SENMACHE / 3 ⇨

Médico Gastroenterólogo
Hospital Nacional Cayetano Heredia
Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

ROSSANA ROMÁN VARGAS / 40 ⇨

Médica Gastroenteróloga
Jefa del Servicio de Hepatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Clínica Internacional Sede San Borja
Lima, Perú

GILBERT ROMÁN H. / 192 ⇨

Médico Cirujano
Unidad de Hígado, Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Lima, Perú

MARCELO SILVA / 293 ⇨

Médico Hepatólogo
Jefe de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Austral
Ex Presidente de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AAEEH)
Buenos Aires, Argentina

MARÍA J. SUÁREZ DÁVALOS / 234 y 241 ⇨

Estudiante del último año de Medicina
Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

JUAN J. SUÁREZ MARTÍNEZ / 234 y 241 ⇨

Médico Internista
Unidad de Trasplantes, Hospital Metropolitano, Quito
Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito
Quito, Ecuador

EJI SUWA / 198 ⇨

Médico Radiólogo
Hospital Santa Rita de la Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA)
Porto Alegre, Brasil

MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE / 54 y 181 ⇨
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Profesor Asociado de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

MÓNICA TAPIAS M. / 213 ⇨
Médica Gastroenteróloga
Secciones de Hepatología y Trasplantes,
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, Colombia

JAVIER TARGARONA M. / 192 ⇨
Médico Cirujano
Unidad de Páncreas, Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

MISAEEL URIBE / 75 ⇨
Médico Gastroenterólogo
Clínica de Obesidad y Enfermedades Digestivas
Fundación Clínica Médica Sur
Universidad Nacional Autónoma de México
México, D.F.

HENRIQUE WERLANG / 198 ⇨
Médico Radiólogo
Hospital Santa Rita de la Irmandade da Santa Casa
de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA)
Porto Alegre, Brasil

Contenido

PRÓLOGO / *Milagros Dávalos Moscol y Santiago Mestanza* xvii

SECCIÓN I

HEPATITIS VIRALES

- Hepatitis A / *Raúl Eduardo de los Ríos Senmache* 3
- Hepatitis E / *José Luis Pinto Valdivia* 10
- Hepatitis B: epidemiología, clínica e historia natural /
Jorge Ferrándiz, Cecilia Cabrera, Verónica Paz, Bertha Cárdenas 16
- Tratamiento actual de la hepatitis B crónica / *Hugo Cheinquer* 28
- Epidemiología de la hepatitis C en Latinoamérica / *Rossana Román Vargas* 40
- Avances en el tratamiento de la hepatitis C / *Milagros Dávalos Moscol* 46
- Tratamiento de la hepatitis C en no respondedores: alternativas en el 2012 /
Martín Tagle Arróspide 54

SECCIÓN II

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES, TÓXICAS Y METABÓLICAS

- Enfermedad hepática grasa no alcohólica: epidemiología y pronóstico /
Roberto V. León B., Gustavo A. Ramírez G. 65
- Tratamiento del hígado graso no alcohólico / *Nahum Méndez-Sánchez,*
Luis D. Carrillo-Córdova, Norberto C. Chávez-Tapia, Misael Uribe 75
- Hígado graso y otras hepatopatías crónicas / *Juan Pablo Arancibia Poch,*
Javier Brahm Barril..... 86
- Hepatopatía inducida por medicamentos / *Fernando Bessone* 91
- Hepatopatías colestásicas: cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria /
Adelina Lozano Miranda 113
- Colestasis: fisiopatología y tratamiento / *Juan Pablo Arab, Esteban Glasinovic,*
Marco Arrese 125
- Enfermedad hepática por alcohol / *Raúl Lazarte Cuba, Claudia Pavez Azurmendi,*
Jaime Poniachik Teller 142
- Hepatitis autoinmune / *Fernando H. Calmet Schwartzmann,*
Fernando H. Calmet Bruhn 163

SECCIÓN III

CARCINOMA HEPATOCELULAR

- Estadíaaje del carcinoma hepatocelular / *Martín Tagle Arróspide*..... 181
- Carcinoma hepatocelular: epidemiología y factores de riesgo /
Santiago Mestanza Vásquez 183
- Tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular: resección y trasplante /
Javier Targarona M., Gilbert Román H., Guillermo Coaylla C. 192
- Carcinoma hepatocelular: tratamientos percutáneos y quimioembolización /
Fernanda Branco, Angelo Alves de Mattos, Eiji Suwa, Henrique Werlang 198
- Tratamiento molecular del carcinoma hepatocelular / *Mónica Tapias M.,*
Víctor Idrovo C. 213

SECCIÓN IV

LA CIRROSIS Y SUS COMPLICACIONES

- Ascitis: patofisiología y manejo convencional / *Javier Díaz Ferrer* 225
- Síndrome hepatorenal / *Juan J. Suárez Martínez, María J. Suárez Dávalos* 234
- Peritonitis bacteriana espontánea / *Juan J. Suárez Martínez,*
María J. Suárez Dávalos 241
- Manejo de la hemorragia digestiva por várices esófago gástricas /
Hugo Guillermo Cedrón Cheng, Jorge Huerta Mercado Tenorio 251
- Encefalopatía hepática / *Carla Bustíos Sánchez*..... 262

SECCIÓN V

TRASPLANTE HEPÁTICO

- Trasplante de hígado / *Luis S. Marsano Obando* 279
- Complicaciones médicas y cuidados post-trasplante hepático / *Federico Piñero,*
María Pía Raffa, Marcelo Silva 293
- Esquemas de inmunosupresión en el trasplante hepático /
P. Martín Padilla, José C. Chaman Ortiz 307

Prólogo

LA HEPATOLOGÍA ES UNA CIENCIA en permanente desarrollo. Son de destacar los grandes avances alcanzados en el campo de las hepatitis virales, en el conocimiento y manejo de la cirrosis, así como en el terreno del trasplante hepático, las enfermedades autoinmunes colestásicas, la injuria hepática inducida por fármacos o alcohol y en la esteatosis hepática no alcohólica. También se han dado pasos sustantivos en materia terapéutica: hoy contamos con antivirales de alta potencia que logran frenar la replicación viral y se ha optimizado las terapias de inmunosupresión, mejorando la sobrevida y la calidad de vida post-trasplante de los pacientes; y las que hasta hace algunos años eran consideradas enfermedades incurables, ahora se pueden controlar eficazmente.

No menos importante que lo anteriormente señalado es el contar con información epidemiológica y clínica para poder planificar estrategias que permitan reducir el impacto de las enfermedades hepáticas. En tal sentido, el conocimiento y actualización de los profesionales que manejan los diversos aspectos médicos de estas enfermedades contribuirá a mejorar sustancialmente la atención de los pacientes.

El enorme esfuerzo de publicar *AVANCES EN HEPATOLOGÍA 2012*, el primer libro latinoamericano sobre la especialidad, debe ser felicitado. Lograr la participación de numerosos profesores de América Latina de reconocida trayectoria profesional requiere de responsabilidad y organización, pero sobre todo de una gran mística académica. Este libro es el primero de su género en América Latina que cuenta con el auspicio de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), lo que le otorga una especial relevancia científica y destaca el rol educativo de las sociedades científicas

continentales. Consideramos un gran honor haber sido invitados por los editores a elaborar el prólogo de esta primera edición, que consolida su compromiso con la ciencia y con la sociedad.

El libro ha sido adecuadamente dividido en grandes bloques de patología clínica. La información incluida en cada sección es rica, científicamente rigurosa y actualizada en lo que respecta a la fisiopatología, el diagnóstico y la terapia. Es un tratado de hepatología elaborado con gran responsabilidad, versatilidad y sapiencia por cada uno de los autores.

Estamos seguros de que esta obra tendrá gran demanda en América Latina como material de consulta por los diversos profesionales que manejan en el día a día a los pacientes con dolencias hepáticas. Asimismo, estamos convencidos de que se convertirá en el primero de una serie de tratados de hepatología latinoamericana, los que se actualizarán periódicamente con el auspicio de la ALEH y quizá con el concurso de otras sociedades científicas de América Latina.

MILAGROS DÁVALOS MOSCOL
Presidenta de la Asociación
Latinoamericana para el Estudio del
Hígado (ALEH)

SANTIAGO MESTANZA
Presidente de la Asociación
Peruana para el Estudio del
Hígado (APEH)

SECCIÓN I

Hepatitis virales

Hepatitis A

RAÚL EDUARDO DE LOS RÍOS SENMACHE ◀

BIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Agente

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus RNA de cadena simple perteneciente a la familia Picornaviridae. Tiene un diámetro de 27-28 nm, forma icosaédrica, sin envoltura.¹ Fue identificado en 1973 mediante microscopía electrónica en las heces de voluntarios que desarrollaron la enfermedad después de la infección con el VHA.² El genoma tiene una longitud de 7,5 Kb y está dividido en tres regiones: una región no codificada 5' de 742 nucleótidos, otra región de 6681 nucleótidos que codifica un polipéptido de 2227 aminoácidos y una región no codificada 3' de 63 nucleótidos.³ Las características que lo distinguen de otros picornavirus incluyen el tropismo por el hígado, la envoltura única, la estructura del RNA dentro de una región 5' no codificada, el bajo nivel de relación genética con otros picornavirus y su gran estabilidad, lo que le permite vivir a 60 °C por una hora, en las heces secas por cuatro semanas y en el agua de mar por tiempo indeterminado; permanece estable en medios ácidos a un pH3.^{3,4} Se ha detectado al menos cuatro genotipos que difieren en el 15-20% de los nucleótidos; sin embargo, parece que no tienen diferencias biológicas importantes y estos pertenecen a un solo serotipo.³

Patogénesis

La injuria hepática es secundaria a la respuesta inmune del huésped. La replicación se da exclusivamente en el citoplasma, donde el virus causa una infección no citopática. El daño de la célula hepática es mediado por células T CD8+ específicas para VHA, HLA y células NK. El interferón gamma parece estar involucrado en la eliminación de las células hepáticas infectadas.^{4,5}

El período de incubación es de 15-50 días, con un promedio de 30 días. El pico de infección corresponde con la mayor excreción viral por las heces dos semanas antes del inicio de la ictericia o la elevación de las enzimas hepáticas. Tanto el anticuerpo IgM VHA como el IgG VHA son positivos desde el inicio de los síntomas. El anticuerpo IgM permanece elevado a altas concentraciones hasta por cuatro meses y a títulos bajos hasta por doce meses. El anticuerpo IgG permanece de por vida confiriendo inmunidad.^{4,5}

EPIDEMIOLOGÍA

La infección ocurre por la ruta fecal-oral, por la ingesta de alimentos o agua contaminada por el virus. En raras ocasiones se ha descrito la transmisión por el contacto con sangre contaminada con el virus o por la transfusión

de sangre recolectada en la fase virémica del donante.^{4,5}

Tiene una distribución mundial y es considerada la causa más común de hepatitis viral. La prevalencia guarda relación con las condiciones de higiene de la población, así como con la edad en que se adquiere la infección. Aproximadamente el 70% de las personas adultas desarrolla síntomas, incluida ictericia, en contraste con la población infantil, donde solo el 30% de los menores de 6 años desarrollará síntomas inespecíficos sin ictericia. Estas cifras varían de acuerdo con las condiciones sanitarias de cada país.^{4,6} Se han reconocido tres patrones de prevalencia.⁷ Alta prevalencia, en la que la infección es en extremo endémica, se adquiere en los primeros años de vida y es asintomática. En este escenario, las tasas reportadas de infección son bajas y a la edad de 10 años la mayoría de la población es inmune. Se presenta en países de África, Asia, Centro y Sudamérica. La prevalencia intermedia se describe en países de Europa oriental y algunos países de América y Asia, y la prevalencia baja en el norte y oeste de Europa, Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.), Canadá y Australia. En EE. UU., solo el 10% de la población infantil es seropositiva y la mayoría de las infecciones ocurre entre los 5-14 años. Solo el 37% de los adultos es seropositivo, a diferencia de lo que ocurre en países con pobres medidas sanitarias, en los que se alcanzan prevalencias de casi el 100% en la etapa preescolar.⁴⁻⁷

Epidemiología nacional

En el Perú, la hepatitis A es una enfermedad endémica que alcanza tasas de 92,2% según Méndez *et al.*,⁸ quienes estudiaron 7521 muestras de suero provenientes de brotes epidémicos de hepatitis viral tanto en población civil como militar. Entre 1983 y 1984 se realizó un estudio en adultos y niños asintomáticos de la costa y selva del Perú, evaluándose la presencia de anticuerpos totales anti-VHA

e IgM anti-VHA. Se detectó anticuerpos en el 98% de los adultos y en el 82% de los niños. Esta cifra aumentaba de 30% al año de edad hasta 100% a los 8 años de edad. Se detectó IgM anti-VHA en el 27% de niños entre 1 a 4 años y no se halló en los mayores de 12 años.⁹ En 1994, Cabezas *et al.*¹⁰ publican un estudio realizado en Huanta en 143 escolares con una edad promedio de 13,2 años. Estos autores encontraron una prevalencia de 98%, cifra similar a la reportada el año 2000 en un estudio en 270 escolares pertenecientes a los niveles socio-económicos medio-bajo y bajo que en su mayoría procedían de zonas urbano marginales del distrito de Huánuco, que fue de 95,2% de anticuerpos anti-VHA; además, se observó que a mayor edad aumentaba la prevalencia de la infección.¹¹ En 1999 se realizó en Lima un estudio que incluía personas entre 1 y 39 años de edad, encontrándose en la población adulta una positividad del 84% y en menores de 14 años del 46,3%. En los estratos socio-económicos A-B se detecta una de las tasas más bajas, 35,6%, y en los estratos socio-económicos C-D es del 55,2%. Ello podría estar reflejando las mejoras en las condiciones sanitarias en Lima en los últimos años.¹²

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La infección por el VHA es una entidad aguda, autolimitada y rara vez lleva a una falla hepática fulminante. Sus manifestaciones varían con la edad, siendo esta subclínica o silente en niños y sintomática e incluso severa en adultos. El período de incubación es de treinta días.¹⁵⁻⁴⁹ Puede manifestarse de forma abrupta con una serie de síntomas prodrómicos como fatiga, malestar general, náuseas, vómitos, cefalea, anorexia, fiebre y dolor en el cuadrante superior derecho. Menos frecuentemente, pueden aparecer mialgias, artralgias, tos, escalofríos, diarreas y urticaria. En el lapso de unos días a una semana se presenta ictericia, coluria y algunas veces prurito. Usualmente, los síntomas prodrómicos disminuyen al aparecer

la ictericia y pueden durar hasta ocho semanas. Los hallazgos físicos incluyen ictericia, hepatomegalia, dolor abdominal, y menos frecuentemente esplenomegalia, linfadenopatía cervical posterior, erupción evanescente y artritis.⁴⁻⁷ La fase icterica puede durar hasta treinta días. La mortalidad es rara y se reportan cifras de 0,3%, pudiendo llegar a 1,8% en mayores de 49 años.⁴

Las alteraciones de laboratorio incluyen la elevación de las aminotransferasas, por lo general > 1000 UI/dl. Sin embargo, el grado de elevación de estas no se relaciona con la severidad de la enfermedad. Las elevaciones de las bilirrubinas así como la prolongación del tiempo de protrombina son consideradas como marcadores de severidad.⁶ La elevación de la ALT suele ser mayor que la de AST. Las bilirrubinas se elevan entre 5-10 mg/dl, pudiendo presentarse valores > 10 mg/dl. La elevación de las aminotransferasas precede a la de las bilirrubinas, con el pico de elevación de bilirrubinas posterior al pico de aminotransferasas. Los niveles de elevación de la fosfatasa alcalina suelen ser leves. Otras alteraciones de laboratorio incluyen elevaciones inespecíficas de los reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular e incremento de inmunoglobulinas.⁵⁻⁷

La detección del anticuerpo IgM anti-VHA es el test de elección para confirmar la infección aguda del VHA. Se detecta incluso 5-10 días antes del inicio de los síntomas y puede permanecer elevado a altas concentraciones hasta por 4-6 meses y a bajas concentraciones hasta por 12 meses en el 25% de los casos.⁵⁻⁷ El anticuerpo IgG anti-VHA se eleva después de la elevación de la IgM y permanece durante toda la vida confiriendo inmunidad.⁵

Cerca del 85% de los pacientes infectados tiene una completa recuperación clínica y bioquímica dentro de los tres meses y alrededor del 100% a los seis meses.¹³ Las concentraciones de las aminotransferasas disminuyen más rápido que las bilirrubinas, alcanzando estas últimos valores normales en el 85% de los pacientes a los tres meses de iniciado el cuadro.

TRATAMIENTO

Debido a que la enfermedad se autolimita, solo se recomiendan las medidas de soporte general. No existe terapia antiviral específica ni tampoco indicaciones respecto a la dieta en particular, aunque se hace especial énfasis en evitar el alcohol y las drogas hepatotóxicas. El reposo es relativo y su duración dependerá directamente del grado de fatiga o malestar general. Hasta un 30% de los afectados va a requerir hospitalización por deshidratación severa, vómitos persistentes con intolerancia oral, coagulopatía, encefalopatía u otra evidencia de descompensación hepática.⁵⁻⁷ El trasplante hepático se debe considerar en la falla hepática fulminante.

FORMAS CLÍNICAS ATÍPICAS

Hepatitis colestásica

Fue descrita por primera vez en 1984 en seis pacientes con un cuadro clínico típico de hepatitis colestásica en quienes se demostró la existencia del VHA.¹⁴ Se presenta en menos del 10% de pacientes. Es característica de esta entidad la presencia de una marcada ictericia, fiebre, prurito, baja de peso, diarrea y mala absorción, con niveles de bilirrubina > 10 mg/dl, elevación de fosfatasa alcalina, colesterol y niveles de aminotransferasas < 500 UI/l. Los niveles pico de las bilirrubinas se alcanzan a partir de la octava semana. Existen reportes de niveles de bilirrubina de hasta 50 mg/dl.¹⁵ El cuadro clínico puede durar hasta doce semanas y los pacientes se recuperan sin secuela alguna; sin embargo, algunos pueden requerir el uso de corticoides, colestiramina o ácido ursodeoxicólico para el control del prurito.^{6,14-16}

No se conoce del todo la causa de esta variante. Sciòt *et al.*¹⁷ analizaron clínica, bioquímica e histológicamente a trece pacientes con hepatitis A aguda. En diez biopsias encontraron colestasis moderada a severa consistente con trombos biliares, células en roseta y transformación ductular de los hepatocitos. La necrosis periportal resultante

podría explicar esta variante al interrumpir el flujo de bilis. Además, en seis biopsias encontraron alteraciones del epitelio ductular semejantes a las lesiones ocasionadas durante una septicemia.

Es importante tener en cuenta esta presentación atípica, ya que su identificación evitaría someter al paciente a exámenes innecesarios como biopsia hepática, colangiografías, aunque en algunos casos puede estar indicada una ecografía abdominal para el descarte de obstrucción extrahepática.

Hepatitis recurrente

Se presenta en el 3-20% de los pacientes y ha sido descrita en niños y adultos. La aparición de esta variante es precedida por una aparente recuperación clínica y una casi normalización de las aminotransferasas por un lapso de 4-15 semanas, con una subsecuente recaída.^{6,7,15,16} La demostración del virus en las heces es la mejor forma de probar causalidad. La severidad de los síntomas y las alteraciones bioquímicas durante esta fase son similares al episodio inicial, excepto por la tendencia a una mayor colestasis. La fatiga es el síntoma más común en este grupo de pacientes, la que puede persistir incluso hasta después de normalizarse la bioquímica hepática. En algunos pacientes el curso de la hepatitis es inusualmente prolongado, observándose la ictericia hasta por cuatro meses. Las biopsias muestran inflamación portal con necrosis en "sacabocado", fibrosis periportal y hepatitis lobular. Todas las alteraciones bioquímicas suelen resolverse en un período de cinco meses. Debido a que en los pacientes con persistente elevación de las aminotransferasas puede presentarse una excreción prolongada del virus, cualquier paciente con un curso prolongado o una recaída debe considerarse potencialmente infeccioso.⁶

Algunos pacientes presentan múltiples recaídas y durante estos períodos pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas

como artritis, vasculitis, nefritis y crioglobulinemia.¹⁸ Estas presentaciones atípicas son poco frecuentes. Sin embargo, en la literatura se describe dos casos de una combinación de ambas, es decir, la presentación de una hepatitis recurrente con una hepatitis colestásica. En el primero se trata de un paciente adulto de 23 años que luego de un mes de la resolución de la primera fase de la hepatitis reingresa por ictericia y prurito; los niveles de bilirrubinas llegan hasta 50,2 mg/dl, con una elevación leve de las aminotransferasas. Recibió ácido ursodeoxicólico más corticoides con la completa resolución del cuadro dos semanas después.¹⁵ El segundo caso corresponde a un paciente de 14 años que luego de una fase inicial desarrolla un patrón colestásico con ictericia y prurito. Recibió ácido ursodeoxicólico y en el día 17 de la enfermedad elevó las aminotransferasas hasta valores de 862 U/l.¹⁶

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Han sido reseñadas una serie de manifestaciones extrahepáticas poco comunes. Se reporta tasas hasta de 8% en los pacientes con la infección por el VHA.¹⁹ Con mayor frecuencia se describen artralgiás (11%) y erupción evanescente (14%), y menos frecuentemente, vasculitis leucocitoclástica, glomerulonefritis, artritis, en las que la enfermedad por complejos inmunes juega un rol crucial. La vasculitis cutánea se observa repetidamente en las piernas y en los glúteos; las biopsias de piel demuestran la presencia de IgM anti-VHA y complemento en la pared de los vasos sanguíneos. La artritis también parece tener predilección por las extremidades inferiores.^{6,7,19} En una serie de 256 pacientes hospitalizados por infección aguda por VHA, las complicaciones más frecuentes se presentaron en los mayores de 40 años, y fueron la colecistitis alitiásica, hemólisis y la falla renal aguda.¹⁹ En la colecistitis aguda alitiásica se ha encontrado el antígeno de VHA en el epitelio de los conductos biliares y en la pared de

la vesícula, sugiriendo un efecto directo del virus.^{6,20,21} Al hacer estudios anatomopatológicos, se ha observado una severa inflamación portal con pericolangitis, colestasis intrahepática, balonamiento y necrosis focal. La pared de la vesícula muestra un infiltrado linfocítico moderado con ausencia de neutrófilos.²¹ Se ha descrito también pancreatitis aguda, la que puede presentarse tanto en casos de hepatitis fulminante como de hepatitis aguda de buena evolución.^{20,21} Las hipótesis sugieren un edema de la ampolla de Vater, con la consiguiente obstrucción del flujo pancreático, o la existencia de una acción citopática viral de las células acinares del páncreas.²⁰

La serie de manifestaciones extrahepáticas menos frecuentes incluyen: falla renal con necesidad de terapia dialítica,^{19,22} compromiso pleural, pericárdico, artritis reactiva, crioglobulinemia, mononeuritis, síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa, trombocitopenia, anemia aplásica, entre otras.

SITUACIONES ESPECIALES

Hepatopatías crónicas

El riesgo de hepatitis fulminante se incrementa en quienes padecen enfermedad hepática crónica independientemente de la etiología, por lo que este grupo de pacientes debería ser vacunado.⁷

Existen reportes sobre el VHA que actúa como un disparador de una hepatitis autoinmune en personas genéticamente susceptibles.²³⁻²⁵ Se ignora el mecanismo por el cual se produce la autoinmunidad. Vogel *et al.*²⁶ postulan que los antígenos virales muestran semejanza con los antígenos del huésped, generando una respuesta inmune. Esta respuesta inmune cruzada puede involucrar reacción tanto humoral como celular, o ambas. Los primeros en describir el efecto disparador del VHA fueron Vento *et al.*,²⁵ quienes estudiaron a 58 familiares sanos de 13 pacientes con hepatitis autoinmune. Les hicieron un seguimiento cada dos meses durante cuatro años con marcadores serológicos, buscando

la actividad inhibitoria migratoria de los linfocitos T. En este proceso, encontraron tres casos de hepatitis A aguda subclínica; en dos de ellos, previamente a la infección viral, hallaron un defecto en el linfocito T inductor de la supresión que controla la respuesta inmune sobre el receptor asialoglicoproteína, antígeno que se expresa en la superficie del hepatocito. En ambos casos, las células T Helper y los anticuerpos contra el receptor asialoglicoproteína se incrementaron y persistieron durante la fase aguda de la hepatitis A, desarrollando dentro de los cinco meses una hepatitis autoinmune tipo I.

Embarazo

En la mayoría de los casos, la infección por el VHA en la madre gestante no genera ningún riesgo para el feto. Por lo general, la enfermedad es autolimitada y no condiciona riesgos de abortos, malformaciones o retardo en el crecimiento,²⁷ aunque existen reportes de ascitis y peritonitis meconial.²⁸ El riesgo de transmisión perinatal también es muy bajo; sin embargo, hay reportes de transmisión en las unidades de neonatos, donde se postula que la fuente de infección fue un infante que adquirió la enfermedad en la etapa final de la gestación o al nacer.

PREVENCIÓN

Dado que no existe terapia específica para la infección por el VHA, el manejo es solo sintomático. Insistir en las medidas sanitarias, a lo que se suma la aparición de las vacunas para el VHA, ha sido sustancialmente beneficioso para las poblaciones en riesgo. Las recomendaciones para la vacunación contra el VHA han sido publicadas en 1999 por el Advisory Committee on Immunization Practices.²⁹

En el mercado existen dos vacunas inactivas del VHA: Havrix[®], preparada con la cepa HM175, y VAQTA[®], preparada con la cepa CR326. Ambas son seguras e inmunogénicas.³⁰ Después de la vacunación, se

mantienen niveles detectables de anticuerpos hasta por veinte años.⁵¹

También existe una formulación combinada de vacuna para la hepatitis A y B (Twinrix®) que es eficaz y segura, al igual que la combinación de una vacuna para el VHA y tifoidea (Hepatyrix®).

Las poblaciones consideradas de alto riesgo son:

- personas sanas que viajan a zonas endémicas
- personas sanas que realizan labores de alto riesgo de exposición al virus
- personas que forman parte de una familia con miembros infectados
- personas sanas que adoptan niños de zonas endémicas
- personas con enfermedad hepática crónica.
- pacientes trasplantados y aquellos que están en lista de espera de trasplante hepático
- hombres que tengan relaciones sexuales con hombres
- usuarios de drogas ilícitas
- personas con alteraciones en la coagulación
- personas que viven en comunidades con tasas de infección intermedia o alta
- niños que residen en áreas con tasas de infección por el VHA por lo menos dos veces el promedio nacional
- pacientes con infección por el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, et al. Classification and nomenclature of viruses: 5th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Archives of Virology, Supplementum* 1991;2:320-26.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182:1026-8.
3. Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992;10 Suppl 1:S40-S44.

4. Marsano L, Hepatitis. *Prim Care Clin Office Pract* 2003;30(1):81-107.
5. Brundage SC, Fitzpatrick AN. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2006;73(12):2162-8.
6. Cuthbert J. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001 anuary;14(1):38-58.
7. Sjogren MH, Cheatham JG. Hepatitis A. En: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M, editores. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8ª. edición. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 1639-46.
8. Méndez M, Arce M, Kruger H, Sánchez S. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol of Sanit Panam* 1989;106(2):127-37.
9. Kilpatrick M, Escamilla J. Hepatitis A in Perú: the rol of children. *Am J Epidemiol* 1986;124(1):111-5.
10. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and Delta in apparently healthy schoolchildren in Huanta, Perú. *Rev Gastroenterol Peru* 1994;14(2):123-34.
11. Hidalgo H, Reátegui G, Rada A. Prevalencia de hepatitis viral A y B y factores de riesgo asociados a su infección en la población escolar de un distrito de Huánuco—Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2002;19(1):5-9.
12. Vildózola H, Colichón A, Rubio M, Weil J. Prevalencia de anticuerpos contra hepatitis A (Anti-HVA IgG) en una población de 01 a 39 años en Lima. *Rev Gastroenterol Peru* 2000; 20(2):141-5.
13. Koff R. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection *Vaccine* 1992;10 (Suppl1):S15-S17.
14. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, Schiff ER. Prolonged intrahepatic cholestatic secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984;101(5):635-7.
15. Rachima CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: Combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000;319(6):417-9.
16. Ertekin V, Selimoglu MA, Orbak Z. An unusual combination of relapsing and cholestatic hepatitis A in childhood. *Yonsei Med J* 2003;44(5):939-42.
17. Sciort R, Van Damme B, Desmet VJ. Cholestatic features in hepatitis A. *J Hepatol* 1986;3(2):172-81.

18. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(1):14-23.
19. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128:111-4.
20. Arcana R, Frisancho O. Pancreatitis y colecistitis alitiásica agudas asociadas a hepatitis viral A. *Rev Gastroenterol Peru* 2011;31(2):178-82.
21. Mourani S, Dobbs S, Genta R, Tandon A, Yoffe B. Hepatitis A virus – associated cholecystitis. *Ann Intern Med* 1994;120(5):398-400.
22. Tagle M, Barriga JA, Gutiérrez S, Valdez LM, Castle J, Antúnez de Mayolo A, Scavino Levy Y, León Barúa R, Mendoza C, Cajas L, Santibáñez V. Hepatitis viral tipo A recurrente complicada con insuficiencia renal. *Rev Gastroenterol Peru* 2004;24(1):92-6.
23. Vento S, Garofano T, Dolci L, Di Perri GI, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type I in susceptible individuals. *Lancet* 1991;337:1183-7.
24. Tagle M, León Barúa R. Hepatitis viral A como factor desencadenante de hepatitis autoimmune. Revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru* 2003;23(1):134-7.
25. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic chronic autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994;89(1):106-8.
26. Vogel A, Manns MP, Strassburg CP. Autoimmunity and viruses. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):739-53.
27. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, et al. Studies on the maternal – infant transmission of the viruses which causes acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;80(5):999-1004.
28. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996;88:690-1.
29. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(RR-12):1.
30. Andre FE, D' Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992;10(Suppl):S160.
31. Van Damme P, Thoelen S, Cramm K, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: Reactogenicity, immunogenicity and long term antibody persistence. *J Med Virol* 1994;44:446-51.

⇨ RAÚL EDUARDO DE LOS RÍOS



Hepatitis E

JOSÉ LUIS PINTO VALDIVIA ◀

EN UN INICIO, el virus de la hepatitis E (VHE) fue conocido como el virus de la hepatitis no-A y no-B entéricamente transmitido. Se asocia a brotes epidémicos por su vía de transmisión fecal-oral, así como a una mayor morbimortalidad por falla hepática fulminante en gestantes durante el tercer trimestre. Un análisis retrospectivo detectó el brote más antiguo en 1955-56 en Delhi, India, cuya fuente fue el agua contaminada.^{1,2}

Esta infección, vinculada usualmente a países en vías de desarrollo, ha cobrado importancia por su identificación creciente en muchas especies animales y en humanos, y por su cada vez mayor incidencia en países desarrollados.¹

BIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Agente

El VHE pertenece al género *Hepevirus* y a la familia *Hepeviridae*. La familia incluye virus cercanamente relacionados que infectan a cerdos, conejos, ratas, ciervos y mangostas. Se reconoce cuatro genotipos de VHE como especies: genotipos 1 y 2, restringidos a humanos; mientras que los genotipos 3 y 4 son zoonóticos y tienen un espectro de huéspedes más amplio.³

El VHE es una partícula esférica que mide 27-34 nm de diámetro y contiene un genoma

RNA de cadena simple que mide 7,2 Kb de largo, además de tres zonas de lectura abierta (ORF: *open reading frames*): el ORF1 que codifica proteínas no estructurales, el ORF2 que codifica proteínas de cápside y el ORF3 que codifica una fosfoproteína del citoesqueleto que tiene un rol importante en la replicación viral y en la respuesta del huésped a la infección.⁴

Patogénesis

La viremia y la emisión fecal empiezan una a dos semanas antes del inicio de los síntomas y duran dos a cuatro semanas después de estos (figura 1). Los anticuerpos IgM pueden persistir hasta seis meses y los anticuerpos IgG por mucho más tiempo (aunque con un rol cuestionable en la inmunoprotección). Los antígenos del VHE aparecen a los siete días postinfección en los hepatocitos y se esparcen rápidamente al 70-90% de estos, pero la injuria hepática, como en otras hepatitis virales, se da principalmente por la respuesta inmune del huésped.¹

Los mecanismos patogénicos para una mayor mortalidad en gestantes aún no han sido bien entendidos, pero podría estar implicada una injuria al hepatocito mediada por endotoxinas o una respuesta exagerada de linfocitos T-Helper tipo 2.⁵

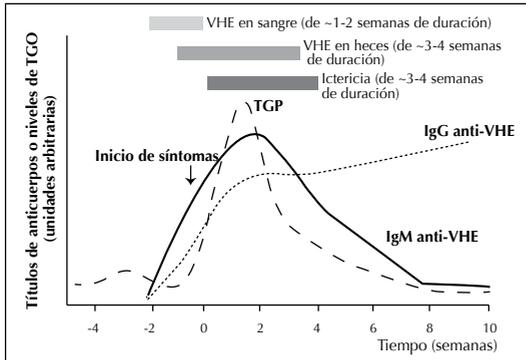


Figura 1. Eventos durante la infección por VHE (adaptado de Aggarwal y Jameel¹).

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHE es principalmente transmitida al beber agua contaminada, pero también se puede transmitir por otras rutas: (i) consumo de alimentos contaminados; (ii) transfusión de productos sanguíneos infectados; y, (iii) por transmisión vertical (materno-fetal).⁴

Epidemiología nacional

En el Perú no se ha producido un brote epidémico de hepatitis E, como sí sucedió en dos localidades de México en los años 1986 y 1987, donde llegó a afectar a 223 personas jóvenes (tasa de 5-6%), causando la muerte a tres de ellas. Probablemente se trate del primer brote en América.⁶

Son pocos los reportes publicados sobre la prevalencia de esta infección en el Perú. En un estudio en colaboración entre el U.S. Naval Medical Research Institute y la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Hyams *et al.*⁷ evaluaron desde 1989 a 747 pacientes con cuadro clínico de hepatitis aguda (ictericia de menos de tres semanas de evolución) en Lima y en Iquitos, de los cuales 158 pacientes tuvieron serologías negativas para hepatitis A, B y C. El suero de estos 158 pacientes fue examinado para anticuerpos anti-VHE IgG con un examen de ELISA de segunda generación, detectando

24 (15%) casos seropositivos (14 de Iquitos y 10 de Lima); 16 casos fueron reactivos también para anti-VHE IgM. Los 24 casos se recuperaron por completo sin secuelas. Al mismo tiempo, se analizó los sueros de 179 controles sanos pertenecientes al Ejército Peruano; de estos, solo 6 casos fueron positivos a anti-VHE IgG (3,3%).

En 1998, Pomareda⁸ realizó un estudio sobre la prevalencia de hepatitis E en Huanta, Ayacucho, una región del Perú con una elevada tasa de morbilidad por hepatitis agudas virales. Estudió el suero de 98 pacientes (68 con sospecha o diagnóstico de hepatitis aguda y 30 individuos aparentemente sanos) utilizando la técnica de Macro-EIA VHE EIA (Abbott Diagnostic) para detectar anticuerpos anti-VHE (totales): descubrió un 2,94% (2/68) en el primer grupo y un 3,3% (1/30) en el grupo control, confirmando la presencia del VHE como un factor etiológico de las hepatitis virales en esta zona del Perú.

El año 2000, Vildósola *et al.*⁹ publicaron un estudio en el que se analizó suero guardado a -20 °C, colectado entre 1997 y 1998 para un examen de hepatitis A, B y leptospirosis en 550 trabajadores de una empresa de agua potable y alcantarillado de Lima. De estas muestras, seleccionaron 200 pertenecientes a trabajadores de sexo masculino que manipulaban cañerías de aguas negras y las sometieron a una prueba de ELISA para la detección de anticuerpos anti-VHE IgG. Excluyeron nueve casos por no completar el cuestionario o por muestra insuficiente para el análisis de laboratorio. Quedaron así solo 191 sueros para el análisis final, encontrándose un 10,47% de seropositividad para anti-VHE IgG. Ninguno de estos casos refirió haber tenido un cuadro de ictericia o de "hepatitis" como antecedente y el único factor de riesgo hallado para ser seropositivo fue el mayor tiempo de servicio en la empresa (entre trece y veinte años).

En la literatura científica nacional solo se ha reportado hasta el momento dos casos

de hepatitis aguda asociada al VHE, documentados clínicamente y por pruebas de laboratorio en forma completa en el año 2010. Los autores describen el caso de una mujer de 58 años con un cuadro de dos semanas de evolución, con ictericia y astenia predominante; y otro caso de una mujer de 64 años, diabética, sin ictericia, con cuadro de dolor abdominal predominante de diez días de evolución. Ambas mujeres procedían de un estrato socio-económico alto de Lima sin antecedente epidemiológico claro sobre la forma de contagio. En ellas se encontró valores de TGP por encima de 2000 UI y los análisis de serología para otras hepatitis virales fueron negativos, pero tuvieron anti-IgM para VHE positivos, llamando la atención que en el primer caso tuviese también un antimúsculo liso positivo (1:20). Ninguna hizo un cuadro severo de falla hepática fulminante y las dos evolucionaron favorablemente, con resolución completa de su cuadro en alrededor de tres semanas solo con tratamiento médico de soporte.¹⁰

Epidemiología en regiones altamente endémicas

La infección por el VHE es endémica en países tropicales y subtropicales de Asia, África y América Central, donde es mayormente transmitida por la vía fecal-oral. Se ha reportado brotes importantes en la India, China, Asia central y sureste, Medio Oriente, norte y oeste de África, así como dos pequeños brotes en México en 1986 y 1987. Durante los brotes, entre el 1 y 15% de la población puede verse afectada, principalmente los adultos jóvenes. Los niños más a menudo pueden ser asintomáticos. Las mujeres gestantes pueden presentar una mayor tasa de ataque y mayor probabilidad de desarrollar falla hepática fulminante (FHF), con un 18 a 22% de incidencia. Una vez establecida la FHF, la tasa de fatalidad es similar entre mujeres gestantes afectadas por hepatitis E comparada con cualquier otra causa de injuria hepática.

En las regiones mencionadas, la infección por el VHE constituye una gran proporción de los casos de hepatitis aguda esporádica debidos principalmente a los genotipos 1 y 2. La transmisión persona a persona es poco frecuente: la tasa de ataque secundario entre contactos intrafamiliares es de solo 0,7 a 2,2%, a diferencia de otros virus entéricamente transmitidos como la hepatitis A (VHA), que puede llegar a un 50-75%.^{1,11}

Epidemiología en regiones de baja endemicidad

Inicialmente, muchos de los casos de hepatitis E en países desarrollados como Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.), Europa occidental o países del Asia Pacífico se consideraron como “importados” por tratarse de pacientes que viajaron a áreas endémicas. Ooi *et al.*¹² demostraron que la tasa de seroconversión de ciudadanos estadounidenses que viajaban supuestamente a áreas endémicas era baja, pues encontraron 1,7% (4/236) de seropositividad para anti-VHE IgG luego de seis meses de retornar de su viaje, siendo previamente seronegativos. Ninguno hizo cuadro clínico de hepatitis aguda, y llama la atención que dentro de los lugares a los que viajaron estos cuatro casos, además de China, Rusia y Tailandia, se señala uno que visitó un área rural del Perú.

Cada vez se reportan más casos esporádicos y de pequeños brotes transmitidos por alimentos, catalogados como “autóctonos” en los países desarrollados. Son causados principalmente por una diseminación zoonótica del VHE genotipo 3 ó 4, así como por el consumo de carne de venado mal cocida, mariscos o hígado de cerdo contaminados (véase la tabla 1).¹

En lo que se refiere a la prevalencia de serología para hepatitis E en países desarrollados, esta oscila entre 1 hasta 20% sorpresivamente en EE. UU. según el estudio nacional NHANES III. Dada la poca frecuencia de casos en estas

Tabla 1. Características epidemiológicas de la infección por el VHE

Característica	Áreas de alta endemicidad	Áreas no endémicas
Enfermedad humana	Muy frecuente, tanto casos endémicos como esporádicos	Casos esporádicos infrecuentes
Reservorio	Humanos primariamente; ambiente (posiblemente)	Sospecha de ser zoonótica (cerdos, jabalíes, ciervos)
Ruta primaria de transmisión	Fecal-oral, principalmente agua contaminada	Ingestión de carne poco cocida, contacto con animales
Característica de personas infectadas	Jóvenes, personas sanas	Ancianos mayormente, con comorbilidad
Enfermedad en gestantes	Alta frecuencia de enfermedad severa	No reportado
Genotipos prevalentes*	1, 2 (4)	3 (4)
Infección crónica	No reportado	Sí, entre personas inmunosuprimidas

* Números entre paréntesis indican alta frecuencia.

regiones, ello puede estar reflejando exposición a animales infectados, infección subclínica previa, reacción cruzada con otros agentes o resultados serológicos falsos-positivos.¹⁵

CUADRO CLÍNICO

La infección por el VHE puede producir un cuadro de hepatitis aguda icterica, siendo el período de incubación de cuarenta días aproximadamente, con una fase inicial preictérica caracterizada por fiebre, anorexia, vómitos y dolor abdominal por pocos días. Una vez que se inicia la fase icterica, los síntomas prodrómicos desaparecen y el cuadro se autolimita. Debe sospecharse en cualquier persona con hepatitis aguda que haya viajado a zonas endémicas o que tenga serologías negativas para hepatitis A, B y C. Al examinar se puede encontrar ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia leve; algunos pacientes presentan signos de prurito. En áreas endémicas, la mayoría de casos pueden ser asintomáticos y la superinfección con el VHE puede provocar descompensación en pacientes con hepatopatía crónica previa.^{2,14} Al respecto, Valenzuela *et al.*¹⁵ reportaron en el Hospital Nacional Cayetano Heredia el caso de una

mujer con cuadro clínico de hepatitis aguda con aminotransferasas elevadas y serología IgM-VHE positiva persistente durante más de seis meses, quien desarrolló coagulopatía y presentaba algunos estigmas cutáneos de hepatopatía crónica. La biopsia hepática que se le practicó mostró hallazgos de una probable hepatitis autoinmune con fibrosis en puente porta-porta. Se decidió darle tratamiento con corticoides y azatioprina, lográndose una mejoría clínica y la disminución de las aminotransferasas a los diez días, carga viral por PCR-VHE no detectable a las cuatro semanas y TGP muy cerca a la normalidad a los seis meses después del inicio del tratamiento; no llegó a recibir en ningún momento ribavirina.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones en las enzimas y en las pruebas de función hepática son iguales en la hepatitis E que en las otras formas de hepatitis viral aguda, con elevación de TGP, TGO, fosfatasa alcalina, bilirrubinas y gamaglutamiltransferasa, y típicamente coinciden con el inicio de los síntomas. La infección por el VHE expresa tanto inmunoglobulina M (IgM), que sugiere infección actual, y anticuerpos IgG,

que indican exposición pasada. A veces se ha usado el anti-VHE IgG para el diagnóstico de infección aguda en áreas no endémicas, pero esto no es adecuado en vista de los recientes reportes de altas tasas de seroprevalencia de IgG en estos países, como se señaló anteriormente. Los actuales inmunoensayos de enzimas (EIA) están basados en los segmentos inmunodominantes ORF2 y ORF3, pero con una alta variabilidad de sensibilidad y especificidad entre los distintos tipos de test disponibles. El RNA-VHE se puede detectar en sangre y en heces en el momento más alto de la respuesta serológica aguda, pero aún su uso no es muy comercial y tiene baja sensibilidad.^{1,2,4,16}

TRATAMIENTO

La hepatitis E aguda se autolimita y solo requiere medidas de soporte sin ningún tratamiento específico. La reciente aparición de casos de hepatitis E crónica por el genotipo 3 en inmunosuprimidos en países de baja endemicidad, ha llevado a probar tratamientos con interferón pegilado, ribavirina, o ambos, con resultados aceptables, pero hay que tener en cuenta que solo se trata de pequeñas series de casos. Aún es incierto si estas drogas son útiles en caso de FHF por el VHE en gestantes o en descompensación de hepatopatía crónica por superinfección con el VHE (además del problema de la teratogenicidad de la ribavirina en gestantes).⁴

PREVENCIÓN

En países altamente endémicos, las medidas principales de prevención de esta infección son el saneamiento y la amplia distribución de agua potable descontaminada, así como la educación en higiene personal de la población. También es importante la correcta manipulación de los alimentos, y en áreas de baja endemicidad, evitar el consumo de carne poco cocida o cruda.

En lo que respecta al desarrollo de vacunas frente a la infección por el VHE, la existencia de un único serotipo del VHE facilita la

producción de una vacuna de amplia reacción cruzada. Se ha probado con éxito en voluntarios humanos dos vacunas basadas en péptidos derivados del proORF2 (cápside viral). En un estudio aleatorio desarrollado en Nepal, se observó que la hepatitis aguda E era menos frecuente en individuos receptores de esta vacuna que en los no vacunados, pero su principal limitación es que casi todos los individuos incluidos eran varones jóvenes, por lo que no se pudo valorar su utilidad en gestantes, niños o en personas con hepatopatía crónica. Otra vacuna, llamada HEV-239, demostró gran eficacia en un estudio de fase III: de 48.693 individuos vacunados ninguno hizo infección por el VHE, frente a 15 casos infectados con el VHE de 48.663 individuos vacunados contra la hepatitis B tomados como grupo control, pero aún no se dispone de suficientes datos sobre la seguridad y la duración de la inmunogenicidad protectora.¹⁷⁻¹⁹

SITUACIONES ESPECIALES

Hepatitis E crónica

Recientemente se está reportando la aparición de casos de hepatitis E crónica. Los casos descritos corresponden a pacientes inmunodeprimidos sea por haber sido sometidos a un trasplante de órgano sólido, por padecer un linfoma, por haber recibido un trasplante de médula ósea, por estar infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o ser pacientes tratados con corticoides e inmunodepresores por enfermedades autoinmunes.

Todos los pacientes fueron infectados por el genotipo 3. En muy pocos casos con infección por el VHE y elevación de aminotransferasas persistentes, las biopsias hepáticas mostraron hepatitis crónica activa y progresión a fibrosis, sugiriendo la posibilidad de llevar a la cirrosis.^{4,20}

Hepatitis E en post-trasplantados

Se menciona que la prevalencia de hepatitis E en pacientes que han recibido un trasplante de

hígado es de alrededor de 1 a 4%. M. Buti y nuestra compatriota C. Cabrera²¹ discuten la importancia de esta situación y reportan que en su centro hospitalario en Barcelona analizaron 108 sueros de pacientes que recibieron un hígado o riñón y que tuvieron TGP elevadas, detectando un 2,7% (3/108) de seropositividad para IgG-VHE, siendo los tres casos trasplantados de hígado por hepatitis C crónica. Ninguno tuvo IgM-VHE ni RNA-VHE detectable en el suero, descartando actividad de la infección por el VHE hasta seis meses después de la primera toma de muestra, pues repitieron las mismas pruebas en ese tiempo con iguales resultados. Esta tasa de seroprevalencia es similar a la detectada en la población general en España, contradiciendo reportes previos que sugieren que los receptores de órganos sólidos podrían ser una población de riesgo para infección por el VHE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology* 2011;54:2218-26.
2. Tagle M. Hepatitis A y E. *Diagnóstico* 2007;46(1):17-22.
3. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007;127:216-28.
4. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26, Suppl. 1:72-82.
5. Pal R, Aggarwal R, Naik SR, et al. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1094-101.
6. Velásquez O, Stetler HC, Ávila C, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A non-B hepatitis in Mexico 1986-87. *JAMA* 1990;263:3281-5.
7. Hyams K, Yarbough P, Gotuzzo E, et al. Hepatitis E virus infection in Peru. Brief Reports. *Clin Infect Dis* 1996;22:719-20
8. Pomareda Grieve, F. Prevalencia de hepatitis E en Huanta, Ayacucho. [Tesis de licenciatura en Biología]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1998.
9. Vildósola H, Colichón A, Barreda M, et al. Seroprevalencia de anticuerpos IgG contra el virus de la hepatitis E en un grupo de riesgo en Lima. *Rev Gastroenterol Peru* 2000;20(2):111-6.
10. Machicado JD, Bernardo RJ, Tagle M. Hepatitis aguda secundaria a virus de hepatitis E en dos casos provenientes de una población de nivel socio económico alto de Lima. *Rev Gastroenterol Peru* 2010;30(4):357-62.
11. Bathia V, Singhal A, Panda SK, et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008;48:1577-85.
12. Ooi W, Gawoski J, Yarbough P, et al. Hepatitis E seroconversion in United States travelers abroad. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(5):822-4.
13. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, et al. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009;200:48-56.
14. Kumar A, Aggarwal R, Naik SR, et al. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:59-62.
15. Valenzuela V, Pinto JL, Padilla M, et al. Severa descompensación por virus de hepatitis E en una paciente con hepatitis autoinmune: reporte de un caso. *Rev Gastroenterol Peru* (en prensa).
16. Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol* 2011;3(12):285-91.
17. Rodríguez-Frías F, Jardí R, Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012 (en prensa).
18. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen Jr MP, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.
19. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomized double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895-902.
20. González AI, Moreira V, Mateos ML. Chronic hepatitis E. *Med Clin (Barc)* 2012;138(2):69-72.
21. Buti M, Cabrera C, Jardí R, et al. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? *Liver Transpl* 2010;16:106-7.



Hepatitis B: epidemiología, clínica e historia natural

JORGE FERRÁNDIZ, CECILIA CABRERA, VERÓNICA PAZ, BERTHA CÁRDENAS ◀

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que alrededor del 40% de la población mundial ha tenido contacto o es portador del virus de la hepatitis B (VHB).¹ A pesar de los avances en su tratamiento y prevención, alrededor de dos billones de personas se han infectado con el VHB y cuatrocientos millones son portadores crónicos, es decir, son reservorios del virus, siendo este el principal factor que impide su erradicación. El 15-40% de estos portadores desarrolla cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular

(CHC). El VHB es la causa más importante de cirrosis y cáncer hepático en el mundo, y provoca la muerte de un millón de personas por año.²⁻⁴

Patrones geográficos de transmisión

La prevalencia de la infección crónica por el VHB fluctúa entre 0,1% hasta 20% según la distribución geográfica. Estas variaciones estarían en relación con la edad de contagio y la vía de transmisión viral. Según la prevalencia

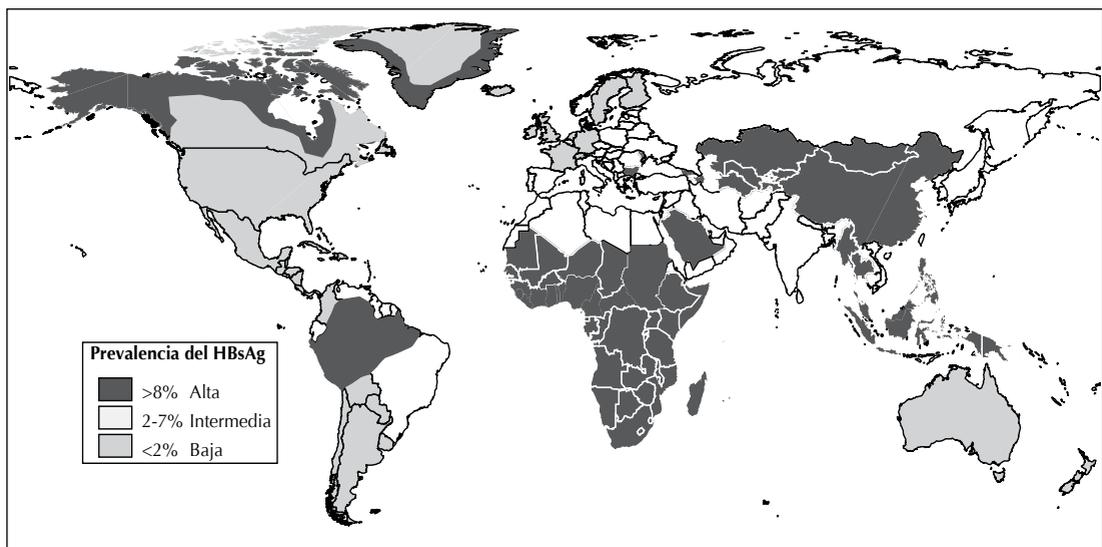


Figura 1. Distribución geográfica de la infección crónica por el VHB

del antígeno de superficie (HBsAg), las regiones pueden clasificarse como de alto, intermedio y bajo patrón endémico.

Se define como regiones de *patrón endémico bajo* a aquellas con una prevalencia de 0,1 a 2%. En estas áreas, la mayoría de las infecciones se producen en grupos de riesgo (usuarios de drogas inyectables, personas con múltiples parejas heterosexuales, hombres que tienen sexo con hombres y trabajadores de la salud). En las regiones de *patrón endémico intermedio*, la prevalencia oscila entre 2 y 7% y los patrones de transmisión viral son mixtos: horizontal y vertical. En las regiones de *patrón endémico alto* la prevalencia es mayor de 8%. En estas áreas, 70 a 90% de la población en general tiene evidencia serológica de infección pasada por el VHB. La transmisión ocurre mayoritariamente durante el período perinatal o en la infancia, lo que determina las altas tasas de progresión a cronicidad en estas poblaciones.

Las características de los patrones endémicos de la infección por el VHB se muestran en la tabla 1.

Las diferencias en el patrón endémico entre las regiones del mundo también se asocian a diferencias en el perfil nosológico de la infección por el VHB. Así, en países de Asia y África subsahariana, donde el patrón endémico es alto, la transmisión del virus se da primordialmente en edad perinatal y en la infancia y la incidencia de CHC es elevada, reportándose alrededor de 150 casos por 100.000 personas/año. En cambio, en las áreas de patrón endémico bajo, como Norteamérica, la transmisión se da esporádicamente en la adultez y la incidencia de CHC es baja, de 4 casos por 100.000 personas/año.^{5,6}

Prevalencia del VHB en Latinoamérica

De un estimado de cuatro millones de portadores en América del Sur, más del 30% se localiza en la región de la cuenca amazónica

Tabla 1. Patrones endémicos de la infección por hepatitis B

Grado de prevalencia	Prevalencia de infección crónica (HBsAg +)	Prevalencia anti-HBc	Infección perinatal transmisión vertical	Infección en niños < 5 años	Infección en adultos	Distribución geográfica
Baja	<2%	<15%	<10%	<10%	70-90%	Norteamérica, Europa Occidental, Australia, Sudamérica
Media	2-7%	15- 40%	10-20%	10-60%	20-50%	Europa Oriental, Oriente Medio, Centro y Sudamérica
Alta	>8%	>40%	>20%	>60%	10-20%	Sudeste Asiático, China, África, islas del Pacífico, Oriente Medio, Cuenca del Amazonas

Fuente: Adaptado de Cabezas¹⁰

(Colombia, Venezuela, Perú y nordeste de Brasil). En estas regiones se ha reportado un amplio predominio de anticuerpos contra el antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc).

La zona amazónica de Brasil y ciertas regiones del Perú, Colombia, Venezuela, Haití y República Dominicana son regiones con patrón endémico alto. En Guatemala, Honduras y Cuba el patrón es intermedio, mientras que en el resto de Centroamérica, incluido México, es bajo. En América del Sur, el número de portadores del VHB aumenta de sur a norte. La prevalencia en Argentina, Uruguay, Chile y el sur de Brasil fluctúa desde 0,5% hasta 1,1%, mientras que en el centro y noroeste de Brasil se estima entre 1,5 y 3,0%. La infección por el VHB varía significativamente entre las regiones de América Latina según el estado

ocupacional, el nivel socio-económico, la raza y el origen de la población (urbana o rural).^{8,9}

En 1999, Silveira *et al.*⁹ realizaron un estudio de prevalencia del anti-HBc en 12.000 pobladores de diversas regiones de América Latina, reportándose las siguientes cifras de seroprevalencia: República Dominicana (21,4%), Brasil (7,9%), Venezuela (3,2%), Argentina (2,1%), México (1,4%) y Chile (0,6%).

Zonas endémicas para el VHB en el Perú

El Perú se encuentra entre los países con patrón endémico intermedio, pero con marcada variación entre regiones e incluso entre localidades próximas. Así, en la selva el patrón varía entre 2,5% en la población de Iquitos hasta 20% en las comunidades indígenas. En

Tabla 2. Prevalencia del VHB en diferentes regiones de Latinoamérica

País	Área/Población	N	HBsAg positivo (%)	Anti-HBc positivo (%)
Bolivia	Amazonía	366	2,3	74
	Rural	187	5,3	11,2
	Cochabamba			
	Niños abandonados	99	10	10,1
	Trabajadoras sexuales	99	9,1	13,1
	Santa Cruz			
	Donantes de sangre	574	0,3	N/D
Brasil	Acre, Amazonía	349	0,3	66,2
	Acre	2646	3,3	61,5
	Labrea	605	3,3	49,9
	Hemodiálisis-Tocantins	100	4	41
	Hemodiálisis-Minas Gerais	434	5,9	N/D
	Amazonía	552	0-14,4	17,7-84,7
	Ciudad Campo Grande			
	Donantes de sangre	5000	0,7	9,4
	Ciudad Florianópolis		0,78	13,98
Perú	Huanta Escolares	143	16	82
Venezuela	Estado de Zulia	550	11,1	64
	Montaña Perija	80	5,6-9,6	62-71
	Sierra de Perija			
	Cuenca alto Orinoco		30,6	53,7
	Maracaibo-ciudad	1155	6	1,2

Fuente: Adaptado de Gish y Gadano⁷

la costa la prevalencia fluctúa entre 1 y 3,5%, y en la sierra el patrón endémico es bajo en las localidades de la vertiente occidental de los Andes, media y alta en los valles interandinos de la vertiente oriental y alta en los valles interandinos de Huanta y Abancay.^{10,11}

Genotipos del VHB^{12,13}

Se ha descrito ocho genotipos del VHB (A-H) sobre la base de una divergencia del 8% en las secuencias del genoma completo. El genotipo A predomina en Europa, África e India. Los genotipos B y C circulan principalmente en Asia. El más común en América del Norte es el genotipo C, seguido por los genotipos A y B. El genotipo D predomina en la cuenca del Mediterráneo, el Oriente Medio y Asia Central, mientras el genotipo E destaca en África. El genotipo H se encuentra en América Central.

El genotipo F es autóctono de América del Sur y prevalece ampliamente en el norte de la región. Es el genotipo más divergente del VHB ya que se han identificado hasta cuatro subgenotipos: F1-F4. El subgenotipo F1 se divide en las variantes F1a y F1b; la primera prevalente en el norte de las Américas, incluyendo Alaska, El Salvador, Honduras, Guatemala, Costa Rica y Nicaragua. La segunda variante, F1b, predomina en el suroeste del continente y está constituida por cepas del Perú y Argentina. El subgenotipo F2 se ha reportado en Costa Rica, Nicaragua, Venezuela y Brasil. El subgenotipo F3 es prevalente en Panamá y la región norte de Sudamérica.¹⁰

En nuestro país, en una serie de cien pacientes con HBsAg positivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara, se detectó el genotipo F en todas las muestras analizadas.^a

Prevalencia de la infección por el VHB en la población peruana^{10,11,14-16}

La prevalencia del HBsAg varía entre 0,1-20% según las diferentes áreas geográficas.

En la población urbana (Lima, Ica, Chiclayo, Arequipa e Iquitos) es de 3,8%, y en las comunidades indígenas de 9,4% en promedio. En donantes de sangre, según estudios realizados entre 1998-2004 en tres hospitales de Lima, las cifras variaron entre 0,95%, 0,81% y 0,39%, respectivamente. La prevalencia del HBsAg en gestantes es de 0,67%, y en pacientes que reciben hemodiálisis de 4,5 - 21,36%. Cuando se investiga infección pasada por el VHB (presencia de anti-HBc), las prevalencias encontradas son mayores: 59,7% en indígenas sanos, 3,6 - 4,51% en donantes de sangre y 3,53% en gestantes.

CUADRO CLÍNICO¹⁷⁻¹⁹

Las manifestaciones clínicas de la infección aguda y crónica por el VHB son muy variables. La infección aguda puede manifestarse como una hepatitis subclínica (anicterica), una hepatitis aguda icterica o rara vez como una insuficiencia hepática fulminante (0,1-0,5%). La infección crónica también puede ser completamente asintomática o cursar con signos y síntomas de cirrosis, carcinoma hepatocelular, o ambos.

Entre 1-10% de infectados puede presentar manifestaciones extrahepáticas como síndrome de enfermedad del suero, poliarteritis nodosa (vasculitis necrotizante aguda), glomerulonefritis membranosa y acrodermatitis papulosa de la infancia (síndrome de Gianotti-Crosti). La anemia aplásica y la crioglobulinemia mixta esencial también han sido relacionadas con el VHB, pero la evidencia no es concluyente.¹⁹

Hepatitis B aguda

Dos tercios de los infectados harán una enfermedad leve, asintomática y que usualmente no se detecta. El período de incubación del virus es de 2-3 meses en promedio, pero puede variar entre 30 a 180 días. A mayor inóculo viral, menor tiempo de incubación. Le sigue un período prodrómico (preictérico)

a J. Ferrándiz, comunicación verbal, en espera de publicación.

de síntomas constitucionales como malestar general, fiebre, fatiga, anorexia, náuseas y dolores musculares. Este período dura aproximadamente diez días, tras lo cual los síntomas remiten y aparecen coluria e ictericia (fase ictérica que se observa en un tercio de los infectados). Esta fase dura entre una a dos semanas, coincidiendo con la disminución de la viremia y de las aminotransferasas.

La insuficiencia hepática aguda ocurre en aproximadamente el 1% de casos de hepatitis B aguda con ictericia. Típicamente debutan con fiebre alta y repentina, dolor abdominal, vómitos e ictericia, agregándose desorientación, confusión y coma. Los niveles de HBsAg y de ADN viral disminuyen rápidamente, por lo que el HBsAg puede estar ausente cuando se instala el coma. Estos pacientes tienen mal pronóstico y deben ser atendidos en un centro que disponga de una unidad de cuidados intensivos y posibilidad de trasplante hepático.¹⁹

Hepatitis B crónica (HBC)

En los casos en que la infección por el VHB se hace crónica, el curso de la enfermedad es muy variable y dinámico, y en las fases iniciales no hay síntoma alguno de enfermedad. Un tercio de pacientes con HBC desarrollará cirrosis y carcinoma hepatocelular, y en ese momento se puede observar síntomas en relación con las descompensaciones hepáticas que se presenten (ascitis, hemorragia digestiva y encefalopatía, entre las más frecuentes).

HISTORIA NATURAL¹⁷⁻²²

El contagio por el VHB se da a través de fluidos corporales contaminados (especialmente sangre y semen) que ingresan al organismo del huésped por vía percutánea o parenteral (transfusiones, puntura con agujas, tatuajes, “piercings”, durante la gestación y el parto) y por vía sexual. También se ha descrito presencia del VHB en saliva, secreciones nasofaríngeas, leche materna, orina y secreciones cervicales. Cuando el contacto es de

madre a hijo en la fase perinatal, se dice que la transmisión ha sido vertical, y en 90% de casos la infección se hace crónica. Esta forma de transmisión se da en zonas endémicas y es más factible si la serología de la madre, además de ser positiva para HBsAg, también lo es para el antígeno e.

En los demás casos la transmisión es horizontal, entre individuos, y la edad a la que sucede es importante. Si la transmisión ocurre en la infancia (como se ve en zonas endémicas a través de mucosas que no están intactas), la posibilidad de desarrollar cronicidad se reporta entre 20 a 50%, mientras que cuando el contagio es en la adultez, se reporta en 5%.

La infección por el VHB se hace crónica cuando el virus permanece replicándose en la sangre y el hígado, y su diagnóstico se basa en la persistencia del HBsAg por más de seis meses. La edad a la que se presenta la infección es uno de los factores determinantes de esta persistencia. La HBC puede progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular y complicaciones propias de la insuficiencia hepática avanzada. La patogenia del VHB radica en la respuesta inmune que induce en el huésped, específicamente en las células T. El VHB no es citopático, salvo casos de inmunosupresión severa.

Fases de la hepatitis B crónica²⁰⁻²³

El curso natural de la HBC depende de la interacción del virus y el huésped, distinguiéndose cuatro fases: inmunotolerante, inmuoactiva, no replicativa y de reactivación (tabla 3).

Fase inmunotolerante

En esta fase el sistema inmune, aún inmaduro, no reconoce los antígenos del VHB, por lo que “convive” con él; puede durar entre diez a treinta años y se observa cuando la transmisión fue perinatal y en menores de 5 años. En edades posteriores, esta fase suele ser muy corta y a veces pasar inadvertida. Se caracteriza por la presencia del HBeAg, niveles muy

Tabla 3. Fases de la infección crónica por el virus B

Fases	HBsAg	HBeAg	ADN-VHB copias/ml	ALT	Histología
Inmunotolerancia	Positivo	Positivo	$>10^5$	Normal	Normal o cambios mínimos
Inmunoactividad	Positivo	Negativo, seroconversión Ac HBeAg (+)	$>10^5$	Elevada	Hepatitis crónica
No replicativa	Positivo	Negativo	$<10^5$	Normal	Normal o lesiones residuales
Reactivación HC, HBeAg(-)	Positivo	Negativo	$\geq 10^5$ o $\geq 10^4$	Elevada o normal	Hepatitis crónica

Fuente: Adaptado de McMahon²²

elevados de ADN viral (del orden de 10^8 - 10^{11} copias/ml), aminotransferasas normales o discretamente elevadas y una histología hepática con mínima actividad (necroinflamación) y escasa fibrosis.

Durante los años en que el hepatocito está expuesto a esta elevada viremia, el VHB, gracias a que su gen de polimerasa tiene propiedades de transcriptasa reversa, se integra al ADN viral. A más años de inmunotolerancia, mayor integración y mayor riesgo de desarrollo de cáncer hepático, aun sin llegar a presentar necroinflamación o fibrosis.

Fase inactivo (depuración inmunológica)

El sistema inmune del huésped reconoce los antígenos del VHB y trata de depurarlo del organismo, promoviendo la apoptosis de los hepatocitos infectados. Ello origina una reacción inflamatoria de intensidad variable, que es la que finalmente ocasiona la injuria tisular. Esta fase se caracteriza por la presencia del HBeAg, aminotransferasas elevadas, actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática y niveles de ADN viral mayor de 20.000 UI/ml (10^5 copias/ml); valores menores que en la fase inmunotolerante y muchas veces de curso ondulante. El resultado final de esta fase es la seroconversión del antígeno e.

Fase no replicativa

Llamada también fase de replicación baja o ausente o fase del portador inactivo. Una vez alcanzada la seroconversión del HBeAg en la fase anterior, sobreviene la remisión de la actividad viral, expresada por la ausencia del HBeAg, la presencia del anticuerpo contra HBeAg, niveles bajos de ADN viral (menos de 2000 UI/ml (10^4 copias/ml), aminotransferasas persistentemente normales e histología sin actividad inflamatoria e incluso mejoría de estadios de fibrosis.

Fase de reactivación

Sucede cuando en medio de una fase no replicativa y habiendo logrado la seroconversión del HBeAg, el VHB experimenta una reactivación en su replicación. Esta reactivación viral se manifiesta predominantemente por la reaparición del HBeAg y en un 20-30% de casos por el desarrollo de variantes mutantes.

En esta fase encontramos: HBsAg presente, HBeAg positivo o negativo, ADN con niveles mayores de 2000-20.000 UI/ml (10^4 - 10^5 copias/ml), aminotransferasas elevadas y actividad histológica moderada a severa, con grados variables de fibrosis. Se corresponde con la HBeAg - HBeAg negativa.

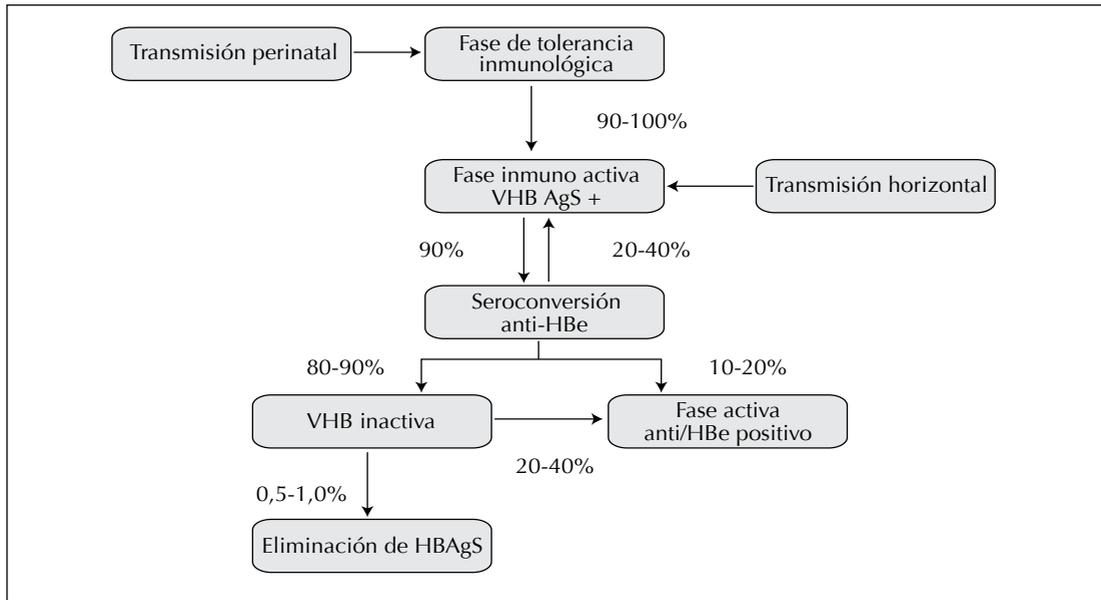


Figura 2. Historia natural de la hepatitis B crónica (adaptado de McMahon²²)

Para comprender el origen de la reactivación viral, hay que tener en cuenta que el VHB se replica: (i) en el citoplasma del hepatocito mediante la polimerasa viral, cuya producción se mide a través del ADN-VHB y (ii) en el núcleo del hepatocito, donde la replicación está a cargo del ADN circular cerrado por enlaces covalentes (cccDNA), el cual actúa como un molde para generar nuevos virus. En la etapa de “portador inactivo”, la persistencia del cccDNA en el núcleo del hepatocito parecería ser el punto de partida para la reactivación viral, desencadenada muchas veces por estados de inmunosupresión. En la figura 2 se aprecia un esquema de las fases virológicas de la HBC.

Curso de la enfermedad: virus salvaje frente a virus mutante²⁰⁻²⁴

Hepatitis B crónica - HBeAg positivo

Correspondería a la fase virológica de inmu-noactividad. Los pacientes con HBC activa y HBeAg positivo usualmente son varones y se encuentran entre los 30 y 40 años de edad. Experimentan una alta tasa de replicación viral, que puede llegar al billón de copias/ml,

elevación de aminotransferasas y actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Este tipo de presentación de la HBC es causada por el virus “salvaje” (que no ha sufrido mutaciones). Alrededor del 65-90% de pacientes HBC-HBeAg positivo llega a experimentar seroconversión en diez años de seguimiento, con tasas de seroconversión de 10 a 15% anual en pacientes con aminotransferasas elevadas. Las características de los pacientes que logran la seroconversión del HBeAg más rápidamente son: sexo femenino, aminotransferasas elevadas por encima de cinco veces el valor normal, genotipos viral A (frente a D) y B (frente a C) y ausencia de cirrosis.^{21,23,24}

Cada intento de seroconversión puede traducirse en una exacerbación de la infección, expresada por elevación de aminotransferasas y clínica de insuficiencia hepática. Solo la tercera parte de las exacerbaciones consigue la seroconversión y cada intento fallido daña más el tejido hepático.

También es posible la seroconversión del HBsAg, lo que ocurre en 1 a 2% de casos por año en caucásicos. Se ha reportado hasta 40% de seroconversión del HBsAg a los veinticinco

años, con un pronóstico a largo plazo casi igual al de la población general, habiéndose excepcionalmente reportado casos de cirrosis y/o CHC en anti-HBsAg positivos.

Hepatitis B crónica - HBeAg negativo

El diagnóstico se hace en pacientes de mayor edad, aproximadamente un tercio de los cuales ya tiene cirrosis. Se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de HBeAg negativo a nivel mundial, lo que sería consecuencia del mayor tiempo de infección viral observada.

Correspondería a la fase virológica de reactivación y se caracteriza porque los niveles de carga viral son fluctuantes y suelen ser más bajos que en la HBeAg positiva: 2000-20 millones IU/ml (10^4 - 10^8 copias/ml) frente a 200.000-2 billones IU/ml (10^6 - 10^{10} copias/ml), respectivamente. Las aminotransferasas también son fluctuantes y las remisiones espontáneas son muy raras.

En este grupo de pacientes, el VHB se replica sin expresar el HBeAg debido a mutaciones en su genoma. La mutación más frecuente es a nivel del precore, en el que se reemplaza guanina por adenina en el nucleótido 1896, generándose un codón que impide la síntesis del antígeno e. Otra mutación observada es la del promotor basal del core, que puede coexistir con la anterior.²²

Curso natural luego de la seroconversión del antígeno e (HBeAg)

Luego de constatarse la seroconversión del HBeAg (desaparición del HBeAg y aparición de su anticuerpo, anti-HBeAg), se puede observar los siguientes cursos de la enfermedad:

- El paciente experimenta una o más reapariciones (reversiones) del HBeAg, lo que se asocia con exacerbaciones (“flares”) de la infección viral. Esto sucede en el 20% de los casos, y en cada exacerbación se produce mayor injuria hepática y mayor

progresión de la enfermedad. Los genotipos C y F son los que se asocian con mayor frecuencia a este cuadro.

- En el 70-80% de los casos se instala la fase no replicativa del virus, la cual se mantiene de por vida.
- En el 10-30% de pacientes continúa la actividad viral con ADN y aminotransferasas elevadas, pero con ausencia del HBeAg (hepatitis crónica HBeAg negativo).
- Un 10-30% de pacientes que inicialmente estaba en la fase no replicativa experimenta una reactivación viral, con presencia del anticuerpo contra el HBeAg y altos niveles de ADN y de aminotransferasas. Al igual que en los casos de las reversiones frecuentes, en este escenario es usual el desarrollo de cirrosis y CHC.

Depuración espontánea del antígeno de superficie

La tasa anual de depuración espontánea del HBsAg se reporta entre 0,5 a 0,8%, y es más frecuente en pacientes de mayor edad y con permanencia sostenida en una fase virológica no replicativa. Se asocia a una disminución en la inflamación y fibrosis hepática con menor tasa de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se solía considerar la “fase de recuperación” de la enfermedad, pero la evidencia muestra que el término podría ser erróneo pues se ha detectado ADN viral en sangre hasta en el 21% de pacientes incluso cinco años después de la seroconversión del HBsAg, porcentaje que sería aún mayor si se mide el ADN en tejido hepático (cccDNA).

El hallazgo de ADN del VHB en sangre o hígado en ausencia del HBsAg corresponde al cuadro de “hepatitis B oculta”. Estos pacientes no suelen tener enfermedad activa, pero sí pueden acusar secuelas fibróticas en el hígado e incluso también pueden desarrollar CHC. La trascendencia clínica de esta entidad aún no es clara, pero sí hay consenso en que los estados de inmunosupresión (quimioterapia

e inmunosupresión por fármacos, entre los más importantes) podrían reactivar el virus, dando cuadros de insuficiencia hepática con elevada morbimortalidad.²⁵

Tasa de progresión de la enfermedad

Recientemente, Fattovich *et al.*²¹ publicaron una revisión sistemática con el objetivo de definir la tasa de incidencia de cirrosis, CHC y muerte relacionada en pacientes con HBC. Los resultados se resumen a continuación, con diferencias entre los pacientes asiáticos y occidentales.

- *Incidencia de cirrosis hepática:* la progresión a cirrosis desde la fase no replicativa es baja, de 0,1 por 100 personas/año. En las fases activas de la HCB HBeAg positivo y HBeAg negativo, la tasa de aparición de cirrosis a cinco años es de 8 y 17%, respectivamente.
- *Incidencia de CHC:* en estudios en asiáticos, la incidencia acumulada a cinco años de seguimiento en pacientes con HBC inactiva es de 1%, mientras que en HBC activa, con y sin cirrosis, la incidencia es de 17 y 3%, respectivamente. Esta incidencia es discretamente menor en estudios en occidentales, con tasas de 0,1, 10 y 1%, respectivamente. A mayor nivel de carga viral, mayor riesgo de CHC. Asimismo, se ha corroborado la aparición de CHC incluso después de la seroconversión del HBsAg. Esto se explicaría por la persistencia del VHB en el hepatocito y fundamenta la recomendación de continuar con las ecografías de despistaje en los casos en los que el HBsAg ya ha desaparecido.
- *Incidencia de mortalidad asociada a enfermedad hepática:* se calcula una tasa de fallecimientos de 0,03 por 100 personas/año para la HBC inactiva y de 0,1/100 personas/año para la HBC activa sin cirrosis. Una vez instaurada la cirrosis, si esta está compensada, la

mortalidad acumulada a cinco años varía entre 14-15% en estudios en asiáticos y en occidentales. En cambio, una vez que aparece la primera descompensación hepática, la mortalidad a cinco años pasa a ser de 70 a 85%. A mayor número de descompensaciones, mayor tasa de mortalidad. La ascitis como única descompensación cirrótica está asociada a un mejor pronóstico.

En nuestro país, en una serie de 45 pacientes con HBC del Hospital Nacional Guillermo Almenara, con un seguimiento a 180 personas/año en total, se calculó la incidencia acumulada de cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte en 5,17; 0,42 y 4,18 por 100 personas/año. Esta evolución estuvo asociada a la presencia de HBeAg, aminotransferasas persistentemente elevadas y ADN viral mayor de 10⁵ copias/ml. Se requieren estudios con muestras de mayor tamaño que nos permitan tener aproximaciones más reales sobre el curso de la HBC en nuestro medio.²⁶

Factores de riesgo de progresión de la enfermedad²⁷

Factores dependientes del huésped

- **Edad:** a mayor edad, mayor riesgo de progresión a cirrosis y CHC.
- **Sexo masculino:** los varones tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis, CHC y de muerte por el VHB. La mayor parte de estudios reporta al menos 2-3 veces el riesgo de sus pares mujeres, con rangos que van desde 1,5 a 7,6.
- **Estadios avanzados de fibrosis:** el estadio F3 progresa a cirrosis cuatro veces más que el F1 o el F2 (clasificación de fibrosis de Metavir), con mayor tasa de CHC y muerte.
- **Episodios repetidos de exacerbación viral durante el curso de la enfermedad.**
- **Historia familiar de CHC:** estudios en Asia han reportado un riesgo 2,3-2,8 veces mayor.

- Coinfección viral: se postula que la coinfección por el virus del VIH, virus de hepatitis C y virus Delta aumentarían la tasa de progresión a cirrosis y sus complicaciones en 10, 3 y 12 veces, respectivamente; sin embargo, los estudios tienen muchas limitaciones y las tasas no serían precisas.^{28,29}
- Se postula que la raza (no caucásica), la ingesta de alcohol y la existencia de comorbilidades (síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso) acelerarían la progresión de la HBC, pero no hay evidencia suficiente al respecto.
- Variaciones en los niveles del HBsAg y HBeAg:^{35,36} recientemente se está observando que los niveles de estos marcadores serológicos del VHB declinan en forma progresiva desde la fase inmunotolerante hasta la no replicativa y serían predictores útiles de progresión de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. Se ha propuesto, por ejemplo, que niveles de HBsAg <1000 UI/ml asociados a niveles de ADN <2000 UI/ml permitirían identificar al verdadero “portador inactivo”. La validación de estas mediciones pronósticas aún está en estudio.

Factores dependientes del virus²⁷

- Carga viral: este es probablemente el factor de riesgo más importante en la historia natural de la HBC. Los niveles de ADN viral a partir de 10^5 copias/ml están asociados a un riesgo seis veces mayor de cirrosis, descompensaciones hepáticas y CHC. Asimismo, la reducción persistente de niveles de viremia también ha demostrado menor progresión de la enfermedad.^{30,31,32}
 - Genotipos virales: aunque no está plenamente demostrado, ciertos genotipos tendrían una evolución más agresiva que otros. El genotipo C tendría una tasa de progresión a CHC cuatro veces mayor que los genotipos A, B y D. Y los genotipos A y F tendrían 4,7 y 11,7 veces mayor riesgo, respectivamente, que el genotipo D.
 - Mutaciones del VHB: la presencia de la mutación precore y del promotor basal del core estaría relacionada con una mayor tasa de CHC, pero la evidencia no es concluyente.
 - Estado del HBeAg (positivo o negativo): se postula que la presencia del HBeAg estaría relacionada con una mayor tasa de cirrosis y CHC, sin embargo, estudios recientes no muestran diferencias entre ambos estados; tampoco los niveles de aminotransferasas serían adecuados predictores de progresión de la enfermedad.^{33,34}
- En conclusión, la infección por el VHB sigue siendo un gran problema de salud pública, a pesar de que actualmente contamos con vacunas eficientes y nuevos fármacos para su tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1329-39.
2. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection *Int J Med Sci* 2005;2(1):50-57.
3. Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39(Suppl1): S64-S69.
4. Sorrel M, Belongia E, Costa J, Gareen J, Grem J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5):S4-S12.
5. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
6. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.

7. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13(12):787-98.
8. Gadano A, Daruich J, Cheinquer H, Faimboin H, Pessoa M, Tanno H, et al. Guía latinoamericana de manejo de la hepatitis crónica B. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2011;41(4):340-50.
9. Silveira TR, Da Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, Urdeneta E, Clemens SA. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6:378-83.
10. Cabezas C. Hepatitis viral B y Delta en el Perú: epidemiología y bases para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2007;24(4):378-97.
11. Cabezas C, Suárez M, et al. Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2006;23(2):114-22.
12. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003;125:444-51.
13. Cortés FM, Navas MC. Papel del genotipo y variantes precore/core del virus de la hepatitis en el curso clínico y el tratamiento. *Rev Asoc Colomb Infectol* 2008;12(3):201-16.
14. Vildósola H, Farfán G, Colán E, et al. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en población de la costa, sierra y selva del Perú. Reporte Preliminar. *Rev Gastroenterol Peru* 1990;10:96-101.
15. Loza C, Depaz M, Suárez J, Loza R, Valenzuela R, Bravo J, et al. Frecuencia de marcadores serológicos de hepatitis viral B y C en pacientes que ingresan por primera vez al programa de hemodiálisis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Peru* 2005;25:320-7.
16. Vildózola H, Bazul V, Cambillo E, Torres J, Flores M, Ramos E. Prevalencia de la infección y factores de riesgo para hepatitis B en dos grupos de gestantes adolescentes en relación al número de parejas sexuales. *Rev Gastroenterol Peru* 2006;26:242-58.
17. Carey M. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cle Clin J Med* 2009;76:S2-5.
18. Elgouhari H, Tarek A, Carey W. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. *Cleve Clin J Med* 2008;75:881-9.
19. Liang T. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009;49:S14-S21.
20. Ganem D, Prince A. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *NEJM* 2004;350(11):1120-9.
21. Fattovich G, et al. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
22. McMahon B. The natural history of chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 1):17-21.
23. Buti M, Esteban R. *BC VH. Viral hepatitis*. Madrid: Schering-Plough; 2008.
24. Ozasa A, et al. Influence of genotypes and pre-core mutations on fulminant or chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2006;44:326-34.
25. Lok A. Occult hepatitis B virus infection: diagnosis, implications and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:114-7.
26. Cabrera C, Ferrándiz J, Paz V. Hepatitis B crónica en un hospital de Lima: análisis de una cohorte retrospectiva. Póster presentado en el XX Congreso Peruano de Enfermedades Digestivas. Lima; 2006.
27. Taylor B, Yuan J, Shamliyan T, Shaukay A, Kane R, Wilt T. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: a systematic review of evidence. *Hepatology* 2009;49(5):S85-S95.
28. Liu Z, Hou J. Hepatitis B virus (VHB) and hepatitis C virus (HCV) dual infection. *Int J Med Sci* 2006;3:57-66.
29. Puoti M, et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65-S70.
30. Iloje UH, Yang H, Jen C, Cheng C. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
31. Cheng C, Yang H, Su J, Jen C, You S, Lu S, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.

32. Cheng C, Iloje U, Yang H. Long term outcomes in hepatitis B: The REVEAL- VHB Study. *Clin Liver Dis* 2007;11(4):796-816.
33. Yuen M, Yuan H, Wong D, Yuen J, Wong W. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4.
34. Seto W, Lai C, Ip P, Fung J, Chi-Han J. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Plos One* 2012;7:e32622.
35. Nguyent T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009:S5-S15.
36. Vigano M, Lampertico P. Clinical implications of HBsAg quantification in patients with chronic hepatitis B. *Saudi J Gastroent* 2012;18(2):81-6.

⇐ JORGE FERRÁNDIZ

⇐ CECILIA CABRERA

⇐ VERÓNICA PAZ

⇐ BERTHA CÁRDENAS



Tratamiento actual de la hepatitis B crónica^a

HUGO CHEINQUER ◀

AUNQUE DESDE HACE MÁS DE TREINTA AÑOS existe una vacuna eficaz y segura contra el virus de la hepatitis B (VHB), la hepatitis crónica causada por este virus está lejos de ser erradicada.¹ Se estima que actualmente hay cerca de 350 millones de personas crónicamente infectadas por el VHB, y que existen áreas de alta prevalencia en Asia, África, Alaska, América Latina y Europa Oriental.² Entre 15 y 45% de los individuos con hepatitis B crónica presentará enfermedad progresiva, con evolución a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular.³ Hoy es clara la relación directa entre la carga viral del VHB y la probabilidad de progresión de la enfermedad.^{4,5} También existen evidencias de que la supresión de la replicación viral protege al paciente contra estas graves secuelas.⁶⁻⁸ El tratamiento de la hepatitis B crónica se basa en la administración de medicamentos capaces de inhibir la replicación del VHB, tanto por un mecanismo inmunomodulador (interferón alfa convencional o pegilado) como por acción antiviral directa (lamivudina, telbivudina, entecavir, adefovir y tenofovir). Hasta ahora no se ha comprobado que la combinación de drogas sea superior a la monoterapia en pacientes vírgenes de tratamiento y sin resistencia genotípica comprobada. Por otro lado, los pacientes con falla terapéutica documentada

post exposición a alguno de los agentes antivirales directos, tanto análogos de nucleósidos como de nucleótidos, deben recibir terapia combinada. Con cualquiera de los fármacos empleados la respuesta sostenida es infrecuente y la mayoría de pacientes requerirá tratamiento antiviral por tiempo indefinido, muchas veces de por vida. La finalidad de este capítulo es revisar los aspectos vigentes del tratamiento de la hepatitis B crónica.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis B crónica es evitar la muerte del paciente por cirrosis y carcinoma hepatocelular.⁹⁻¹⁵ Evidencias recientes indican que el mejor medio para alcanzar tal objetivo es suprimiendo la replicación viral. Idealmente, los niveles séricos de VHB DNA deberán mantenerse debajo del límite de detección, medidos por pruebas moleculares de alta sensibilidad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) medida en tiempo real se detecta a partir de 10-15 UI/ml, siendo una de las pruebas más sensibles del momento.

Los individuos con carga viral baja (<2000 UI/ml) o indetectable suelen presentar mejoría clínica, normalización de las aminotransferasas (ALT y AST) y regresión de la fibrosis hepática.⁹⁻¹⁵ En aquellos que alcanzan

^a Traducido del portugués por el Dr. Martín Tagle Arróspide.

respuesta virológica puede haber respuesta serológica, caracterizada por la seroconversión de HBeAg a anti-HBeAg (en pacientes HBeAg positivos) y/o seroconversión de HBsAg a anti-HBs (tanto en pacientes HBeAg positivos como HBeAg negativos).

Aun así, los individuos con seroconversión de HBsAg a anti-HBs no se consideran completamente curados, pues se sabe que el VHB permanece indefinidamente en el organismo hibridado en el DNA del paciente en el núcleo de los hepatocitos, en la forma de DNA circular covalente cerrado (cccDNA).

CANDIDATOS A TRATAMIENTO

Para que un paciente con hepatitis B sea considerado candidato a tratamiento antiviral debe cumplir algunos requisitos:

- Ser portador crónico del VHB, es decir, tener HBsAg positivo en sangre por más de seis meses. Excepcionalmente puede indicarse el tratamiento en pacientes con hepatitis B aguda, en el caso de evolución fulminante. Otra excepción a la regla sería el caso de algunos pacientes inmunosuprimidos con hepatitis B oculta (HBsAg negativo con VHB DNA detectable), para evitar la reactivación.
- El paciente debe estar en fase de replicación viral, identificada tanto por la presencia de HBeAg positivo como HBeAg negativo con carga viral elevada (>2000 UI/ml, que caracteriza al VHB con mutación en la región precore). Cabe destacar que el punto de corte exacto del VHB DNA sérico para indicar tratamiento no ha sido completamente establecido, pero la mayoría de autores considera que hay replicación significativa cuando los niveles séricos de VHB DNA son mayores o iguales a 2000 UI/ml.⁹⁻¹⁵

b Sobre el tema, consúltense el artículo de los doctores Jorge Ferrández, Cecilia Cabrera, Verónica Paz y Bertha Cárdenas, p. 16.

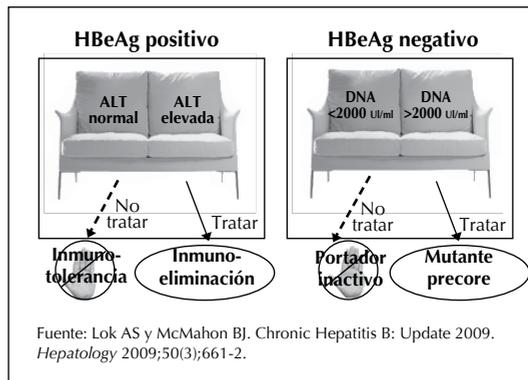


Figura 1. Fases de la hepatitis B crónica

- La mayor parte de especialistas considera importante tener algún tipo de prueba que señale la presencia de daño hepático para indicar tratamiento, sea ALT elevada o lesión histológica moderada, generalmente mayor o igual que A2 y/o F2 en la clasificación Metavir o equivalente. Los marcadores no invasivos están siendo evaluados para sustituir la biopsia hepática y podrán ser empleados una vez validados.
- A fin de indicar el tratamiento adecuado, debe primero establecerse la fase de la enfermedad.^b Para eso es necesario conocer los resultados de HBeAg, ALT y VHB DNA (figura 1), que subdividen a los pacientes en las siguientes fases:

Fase de inmunotolerancia: individuos jóvenes (<35 años) con HBeAg positivo, ALT normal y VHB DNA bastante elevado (usualmente por encima de 10 millones de UI/ml). No deben ser biopsiados ni tratados, excepto cuando este perfil se encuentre en pacientes >35 años. En ese caso se recomienda la biopsia hepática y considerar el tratamiento si hubiese lesión histológica mayor o igual a A2 y/o F2 en la clasificación Metavir o equivalente.¹³⁻¹⁵

Fase de inmunoeeliminación: individuos con HBeAg positivo, ALT elevada (usualmente por encima de dos veces

el límite superior normal) y VHB DNA elevado (usualmente por encima de 20.000 UI/ml). Estos individuos deben ser tratados; la biopsia hepática debe ser considerada opcional.¹³⁻¹⁵

Fase de portador inactivo: individuos HBeAg negativos con ALT normal y VHB DNA bajo (<2000 UI/ml) o indetectable; tienen alta probabilidad de estar en fase de portador inactivo y no es necesario el tratamiento. Considerar la biopsia hepática en los pacientes con ese perfil que tengan VHB DNA o ALT fluctuante, pues pueden ser mutantes precoces en fase temporal de baja replicación o de ALT falsamente normal. Estos pacientes pueden presentar lesión hepática significativa y exigen mucha atención para no ser confundidos con los verdaderos portadores inactivos.¹³⁻¹⁵

Fase de mutante precoz: individuos HBeAg negativos con ALT elevada y VHB DNA >2000 UI/ml. Con ese perfil se recomienda iniciar tratamiento, siendo la biopsia hepática opcional. En los casos de VHB DNA >2000 UI/ml que tengan aminotransferasas persistentemente normales o poco elevadas, la biopsia hepática puede ser usada para decidir tratamiento si hay A2 y/o F2 en la clasificación Metavir o equivalente.¹³⁻¹⁵

Es importante subrayar que la biopsia hepática es considerada opcional en la mayoría de los consensos, pudiendo indicarse en los casos de ALT elevada y VHB DNA elevado que no satisfacen claramente los criterios de tratamiento.⁹⁻¹⁵ En los casos dudosos, la biopsia hepática puede contribuir a decidir el tratamiento. Obviamente, los pacientes con evidencia clínica de cirrosis (plaquetopenia, várices esófago gástricas, hígado irregular en ecografía, etc.) no requieren de biopsia hepática para iniciar el tratamiento.

En los pacientes con cirrosis compensada, tanto HBeAg positivos como negativos, debe considerarse el tratamiento cuando el nivel de

VHB DNA es >2000 UI/ml, independientemente de los niveles de ALT. Algunos autores recomiendan usar niveles más bajos de VHB DNA para indicar tratamiento en cirróticos, incluso cuando están descompensados. El consenso brasileño, por ejemplo, indica iniciar tratamiento en la cirrosis compensada con niveles séricos de VHB DNA >2000 UI/ml, independientemente de los niveles de ALT y de HBeAg. Por otro lado, en los pacientes con cirrosis descompensada, el tratamiento debe ser instituido en todos aquellos con VHB DNA detectable por técnica de PCR en tiempo real, independientemente de los niveles de carga viral, ALT y HBeAg.⁹⁻¹⁵

FACTORES ASOCIADOS A BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Estos factores están mejor establecidos para pacientes HBeAg positivos que para aquellos HBeAg negativos. Más aún, tienen mayor importancia cuando se considera el tratamiento con interferón regular o pegilado que cuando se emplean análogos nucleósidos/nucleótidos. Dentro de las principales características asociadas a mejores posibilidades de seroconversión de HBeAg a anti-HBe, tanto con interferón como con análogos, se destacan:¹³⁻¹⁵

- niveles altos de ALT (>3-5 veces el límite normal)
- niveles bajos de VHB DNA (<10 millones UI/ml)
- estado inmunológico preservado
- ausencia de cirrosis
- genotipos A o B (ideales para tratamiento con interferón)
- ausencia de coinfección con virus Delta, VHC o VIH
- género femenino (las mujeres responden mejor que los hombres).

PRINCIPALES AGENTES TERAPÉUTICOS

Hasta el momento, ningún estudio prospectivo randomizado controlado ha comparado todos los medicamentos disponibles contra

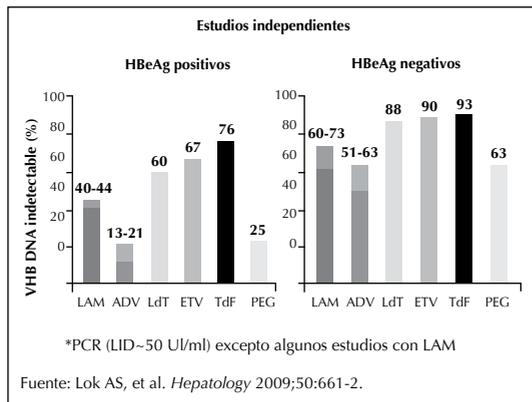


Figura 2. VHB DNA indetectable después de un año de tratamiento

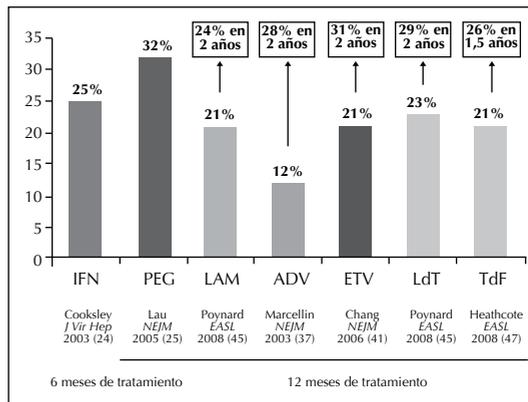


Figura 3. HBeAg positivos: seroconversión de HBeAg

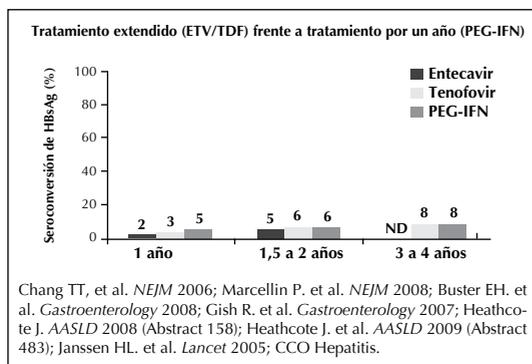


Figura 4. HBeAg positivos: seroconversión de HBsAg

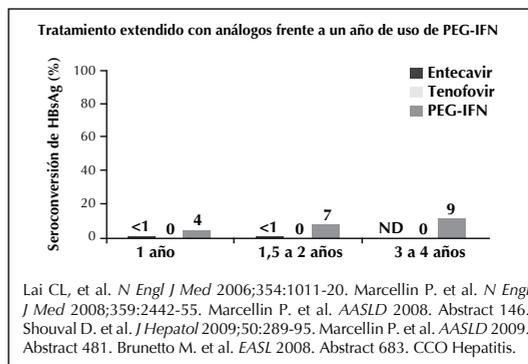


Figura 5. HBeAg negativos: seroconversión de HBeAg

Nota figuras 2-5: IFN = Interferón; PEG = Interferón pegilado; LAM = Lamivudina; ADV = Adefovir dipivoxil; ETV = Entecavir; LdT = Telbivudina; TdF = Tenofovir

el VHB. Por lo tanto, el análisis de las ventajas y desventajas de cada droga depende en gran medida de los resultados obtenidos en estudios independientes. Además, nunca ha sido comprobada de forma inequívoca la superioridad de cualquier tipo de combinación en pacientes vírgenes de tratamiento y sin resistencia asociada al uso previo de análogos nucleósidos/nucleótidos. A continuación se revisarán los resultados de los principales estudios que involucran las opciones terapéuticas hoy disponibles para el tratamiento de la hepatitis B crónica, teniendo en cuenta los consensos actuales, siempre que sea posible, con los fármacos de primera línea: interferón pegilado, entecavir y tenofovir.^{9,14,15} Las figuras 2 a 5 resumen los principales resultados.

Interferón alfa convencional (IFN-a)

- *Pacientes HBeAg positivos:* el tratamiento recomendado es de 5 MU/día subcutáneo o 10 MU tres veces por semana por 16 a 24 semanas. Un metaanálisis demostró que el IFN fue estadísticamente superior al placebo en la inducción de negativización del HBeAg (33% frente a 12%), negativización del VHB DNA (37% frente a 17%) y seroconversión del HBsAg a anti-HBs (8% frente a 2%).¹⁶ El seguimiento a largo plazo de los pacientes con pérdida de HBeAg demuestra que la respuesta es durable en cerca del 80% de los casos, habiendo regresión significativa en la actividad histológica y menor opción de descompensación hepática, carcinoma

hepatocelular y mortalidad en comparación con los controles.¹⁷⁻²⁰ En los pacientes occidentales que pierden el HBeAg, la seroconversión del HBsAg ocurre en 8 a 10% de casos al año, mientras que en asiáticos es del orden de 1%.²¹

- *Pacientes HBeAg negativos:* el esquema más usado en esta población es la dosis de 5 MU tres veces por semana por 12 a 24 meses. Alrededor del 60-70% de los pacientes alcanza negativización del VHB DNA al final del tratamiento, pero el elevado porcentaje de recidiva después de la suspensión del tratamiento con IFN hace que menos del 10% mantenga la respuesta en forma sostenida al término de este.^{22,23}

Interferón alfa pegilado (PEG-IFN- α)

Este fármaco está formado por la adición de polietilenglicol a la molécula de IFN. La proteína resultante tiene mayor peso molecular y por lo tanto menor excreción renal, aumentando la vida media del IFN y manteniendo niveles séricos por varios días.

- *Pacientes HBeAg positivos:* el tratamiento recomendado es de 180 mcg/semana (PEG-alfa2a) o 1,5 mcg/kg/semana (PEG-alfa2b) por 48 semanas. Cooksley *et al.*²⁴ han descrito la mayor eficacia del PEG sobre el IFN convencional en pacientes HBeAg positivos. Al término de 24 semanas de tratamiento, la respuesta combinada (pérdida de HBeAg, normalización de ALT y VHB DNA <50.000 copias/ml) fue de 24% frente a 12% en pacientes tratados con diferentes dosis de PEG-IFN- α 2a (90, 180 y 270 μ g) frente a IFN convencional en dosis de 4,5 MU tres veces por semana, respectivamente (P=0,036). Hubo pérdida de HBeAg en 35% de los pacientes tratados con PEG-IFN- α 2a a dosis de 180 μ g/semana frente a 25% en el grupo tratado con IFN- α 2a. El PEG-IFN fue superior a la lamivudina (LAM), con seroconversión de HBeAg después de 48 semanas de tratamiento en cerca de 32 a

36% de los tratados con PEG IFN frente a 14 a 19% de los tratados con LAM.^{25,26} La combinación de PEG-IFN con LAM no fue superior al uso de PEG-IFN solo en ninguno de los estudios.

- *Pacientes HBeAg negativos:* empleando la misma dosis y duración del tratamiento que en los HBeAg positivos, los resultados mostraron VHB DNA indetectable luego de 48 semanas en más del 60% de los individuos tratados con PEG-IFN- α 2a.²⁷ La combinación de PEG-IFN con LAM no fue superior al uso de PEG solo. El seguimiento de un subgrupo de pacientes tratados con PEG-IFN- α 2a por cuatro años luego del término del tratamiento mostró VHB DNA indetectable y pérdida de HBsAg en 17 y 11% de los pacientes, respectivamente.²⁸ Evidencias recientes indican que el tratamiento de pacientes HBeAg negativos con PEG-IFN debe ser interrumpido a la semana 12 si hasta ese momento no se nota una caída del VHB DNA superior a 2 log y una caída de los títulos de la cuantificación del HBsAg, por mínima que sea, en comparación con los niveles basales de estas dos variables.²⁸

Lamivudina (LAM)

Es un análogo de la citidina aprobado desde 1998 para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Actúa principalmente a nivel de la DNA polimerasa del VHB inhibiendo la transcriptasa reversa.²⁹ Recuérdese que en los consensos actuales la LAM ya no se considera un fármaco de primera línea.^{9,14,15}

- *Pacientes HBeAg positivos:* estudios randomizados en más de 700 pacientes tratados con 100 mg diarios de LAM por VO por un año obtuvieron 16 a 18% de seroconversión de HBeAg frente a 4-6% de los controles no tratados.^{30,31} El uso continuo por cuatro años mostró seroconversión de HBeAg en 47% de los pacientes, pero la mayoría de los que no respondieron desarrollaron resistencia YMDD.³²

- *Pacientes HBeAg negativos*: cerca del 50% alcanzan VHB DNA indetectable y ALT normal al final del tratamiento, pero la recidiva ocurre en más del 90% luego de suspenderlo.^{27,29} El principal obstáculo para el empleo de este fármaco es el elevado porcentaje acumulativo de mutación en el sitio YMDD de la polimerasa del VHB —del orden del 15 a 20%/año—, que alcanza cerca de 70% en cinco años.^{29,32,33-36} Los pacientes con VHB DNA detectable al sexto mes de tratamiento representan el mayor riesgo de resistencia a futuro y la medicación debe ser cambiada de inmediato.¹³⁻¹⁵ Asimismo, en los casos con respuesta virológica inicial (VHB DNA indetectable 24 semanas después del tratamiento) el porcentaje de resistencia llegó a 10% en tres años.^{13,15} El uso de LAM debe reservarse para el tratamiento de corto plazo, incluyendo la protección contra reactivación del VHB durante la quimioterapia, el último trimestre de embarazo en gestantes con carga viral alta (> 10-20 millones UI/ml) o con hepatitis fulminante por el VHB, aunque no existe demostración inequívoca de su eficacia en estas situaciones clínicas.¹⁵
- *Pacientes HBeAg negativos*: un estudio con 185 pacientes controlados con placebo mostró después de un año VHB DNA indetectable en 51% frente a 0% y ALT normal en 72% frente a 29%.³⁸ El porcentaje de recidiva fue alto después de suspendido el tratamiento, y apenas 8% de los pacientes continuaron con VHB DNA indetectable 48 semanas después de finalizar el tratamiento, y la resistencia antiviral llegó a 29% después de cinco años de uso.³⁹ Este fármaco es inferior al tenofovir tanto en potencia como en su barrera genética, razón por la cual ya no se indica como tratamiento de primera línea en la hepatitis B crónica.¹³⁻¹⁵ Presenta también mayor riesgo de nefrotoxicidad en comparación con el tenofovir.¹⁵

Adefovir (ADV)

Es un análogo de la adenosina aprobado desde el año 2003 para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Actúa inhibiendo la transcripción reversa del VHB.²⁹ La dosis es de 10 mg/día por vía oral. El ADV no es más considerado como fármaco de primera línea en los consensos actuales.^{9,14,15}

- *Pacientes HBeAg positivos*: un estudio con más de 500 pacientes obtuvo 14% de seroconversión HBeAg frente a 6% en el grupo control tratado con placebo al final de primer año de uso.³⁷ Tras dos años de uso continuo, la seroconversión de HBeAg pasó a 23%, con menos de 2% de resistencia antiviral. Sin embargo, después de cinco años de uso la resistencia

Entecavir (ETV)

Es un análogo de la guanósina con actividad contra los tres pasos de la replicación del VHB: (i) inhibición de la iniciación de la DNA polimerasa del VHB; (ii) inhibición de la transcripción reversa de la cadena negativa del VHB DNA a partir del RNA mensajero pregenómico; y (iii) inhibición de la síntesis de cadena positiva del VHB DNA.⁴⁰⁻⁴² En los pacientes sin resistencia a LAM, se usa una dosis de 0,5 mg/día. La dosis de 1 mg/día se reserva para aquellos con resistencia a LAM, pero debido a la posibilidad de resistencia cruzada con LAM, su uso en monoterapia no es recomendado en esa situación.¹³⁻¹⁵ El ETV tiene la mayor potencia antiviral entre todos los análogos de nucleósidos/nucleótidos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica.¹³⁻¹⁵ Además, posee una barrera genética alta, necesitando tres mutaciones del VHB para disminuir su eficacia.⁴⁰

- *Pacientes HBeAg positivos*: después de un año de tratamiento la disminución media

del VHB DNA fue de cerca de 7 log, y un 67% tenía niveles no detectables.⁴¹ La seroconversión de HBeAg ocurrió en 21% de los pacientes en el 1.º año de uso, llegando a 41% en el 4.º. La pérdida de HBsAg fue de 2% en el 1.º año de uso, llegando a 10% en el 5.º año.¹³⁻¹⁵

- *Pacientes HBeAg negativos:* 90% de los pacientes tuvo VHB DNA indetectable después de un año de uso.⁴² La recidiva es alta tras la suspensión del tratamiento, pero la probabilidad de resistencia al ETV en pacientes vírgenes a análogos de nucleósidos/nucleótidos fue de apenas 1,7% después de cinco años, tanto en HBeAg positivos como negativos.^{15,40} En pacientes resistentes a LAM, la resistencia antiviral llega a casi 40% después de cuatro años de uso.^{15,40} Evidencias recientes indican que el ETV tiene acción anti-VIH y no debe ser usado en individuos coinfectados con VHB/VIH que no estén en terapia antirretroviral.¹⁵ En pacientes con cirrosis descompensada, el ETV fue superior al ADV y alcanzó un porcentaje significativamente mayor de VHB DNA indetectable después de 48 semanas de uso (57% frente a 20%, respectivamente).⁴³ En este estudio no hubo casos de acidosis láctica, pero ese hallazgo ha sido descrito en cinco de dieciséis pacientes, particularmente cuando el valor de MELD estaba entre 22 y 28.⁴⁴

Telbivudina (LdT)

Es un análogo de la timidina con acción potente y selectiva contra el VHB, pero con resistencia cruzada a LAM.⁴⁵ La dosis utilizada es de 600 mg/día por vía oral. Tiene alta potencia, con disminución media del VHB DNA superior a 6 log después de dos años de uso en pacientes HBeAg positivos y negativos.⁴⁵ Sin embargo, los consensos actuales no lo recomiendan como fármaco de primera línea por su alto porcentaje de resistencia comparado con el entecavir y el tenofovir.^{9,14,15}

- *Pacientes HBeAg positivos:* después de tres años de uso no se detectó VHB DNA y hubo seroconversión del HBeAg en 77 y 37% de los pacientes, respectivamente.⁴⁶ La resistencia genotípica después de dos años de uso continuo ocurrió en 22% del grupo total, cayendo a 4% en el subgrupo de pacientes con VHB DNA no detectable luego de 24 semanas de tratamiento.⁴⁴ La durabilidad de la seroconversión HBeAg fue de 84% en el seguimiento a las 52 semanas después del tratamiento.⁴⁶
- *Pacientes HBeAg negativos:* cerca de 85% presentará VHB DNA no detectable luego de tres años de tratamiento.⁴⁶ La resistencia genotípica después de tres años de uso continuo ocurrió en 7%, cayendo a 2% en el subgrupo de VHB DNA no detectable luego de 24 semanas de tratamiento.⁴⁴

Tenofovir (Tdf)

Es un análogo de la adenosina aprobado en 2008 por la Unión Europea y los Estados Unidos de Norteamérica. Actúa por inhibición de la transcriptasa reversa. Se recomienda en dosis de 300 mg/día por vía oral.⁴⁷ Presenta algún riesgo de nefrotoxicidad, con lesión tubular renal principalmente en pacientes VIH positivos durante la terapia antirretroviral.⁴⁸ Posee alta potencia y óptima barrera genética, y hasta hoy no hay reportes concluyentes de resistencia en mono infectados con el VHB.^{15,47} No presenta resistencia cruzada con LAM, aunque parece tener menos potencia en pacientes con resistencia al adefovir, que también es un análogo de nucleótido.⁴⁹

- *Pacientes HBeAg positivos:* la administración de Tdf por 144 semanas logró VHB DNA no detectable en 72% de casos y seroconversión de HBeAg en 34%, con pérdida acumulativa de HBsAg del orden del 8%.⁴⁷ No se detectó resistencia fenotípica, pero pacientes con VHB DNA positivo luego de dos años de Tdf pasaron a usar Tdf combinado con emtricitabina (Truvada®). Esta modificación puede

estar impidiendo el surgimiento de la resistencia antiviral.

- *Pacientes HBeAg negativos:* la administración de TdF por 144 semanas alcanzó VHB DNA no detectable en 87% de pacientes, pero no hubo seroconversión de HBsAg.⁴⁷ Ningún paciente desarrolló resistencia genotípica, pero eso puede estar asociado al uso de Truvada® en aquellos pacientes con riesgo de falla terapéutica, conforme se explicó anteriormente.

CÓMO ESCOGER EL MEJOR TRATAMIENTO Y CUÁNDO INTERRUMPIRLO

La decisión del tratamiento ideal para pacientes con hepatitis B crónica es compleja y debe tener en cuenta las características individuales, incluso los niveles de ALT, la carga viral, si el HBeAg es positivo o negativo, la edad, las comorbilidades, la evaluación histológica y el genotipo del VHB, cuando esté disponible.^{50,51} Los buenos candidatos para IFN o PEG-IFN son los individuos jóvenes, sin comorbilidades, HBeAg positivos, sin cirrosis pero con ALT bastante elevada, VHB DNA debajo de 10 millones de UI/ml y genotipo A o B.⁵²⁻⁵⁵ La duración del tratamiento con IFN o PEG-IFN es fija, siendo usualmente entre 6-12 meses en HBeAg positivos y entre 12 y 24 meses en HBeAg negativos. Los buenos candidatos para análogos de nucleósidos/nucleótidos incluyen a individuos de cualquier edad, con o sin comorbilidades, HBeAg positivos o negativos, con o sin cirrosis (incluso descompensada), con cualquier nivel de ALT y VHB DNA.^{50,51}

Todos los genotipos del VHB parecen responder de modo semejante al tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos.¹⁵ El genotipo D no responde bien a PEG-IFN.⁵² La elección del mejor análogo debe tener en cuenta su potencia y barrera genética, siendo ETV y TdF considerados hoy como agentes de primera línea dentro de los antivirales de acción directa.^{9,14,15} Los consensos actuales recomiendan, siempre que sea posible, evitar

el uso de fármacos poco potentes y/o de barrera baja, como LAM, ADV o LdT.^{9,14,15}

En caso de estar obligado a usar alguno de los fármacos de segunda línea, lo indicado es medir con frecuencia los niveles séricos de VHB DNA, preferentemente cada 12 a 24 semanas.¹⁵ Cualquiera que sea el análogo empleado, si a la duodécima semana no hay una disminución de VHB DNA >1 log, se recomienda modificar el tratamiento por falla primaria. Se debe verificar antes la adherencia al tratamiento. En los individuos tratados con LAM o LdT, se recomienda interrumpir el tratamiento siempre que el VHB DNA sea detectable a la semana 24. En los individuos tratados con ADV, el tratamiento debe ser interrumpido si el VHB es detectable a la semana 48.^{15,15}

En los individuos tratados con fármacos de primera línea la determinación de niveles de VHB DNA no necesita ser tan frecuente, a menos que se sospeche que no están usando correctamente el medicamento.¹⁵ Esto puede hacerse cada 24 a 48 semanas. Si el nivel es detectable al final del primer o segundo año, el tratamiento puede mantenerse mientras en cada medición el VHB DNA continúe cayendo.⁵³ En los pacientes con respuesta lenta, la posibilidad de negativizar el VHB DNA en el segundo o tercer año de uso es mayor en aquellos que llegan a la semana 48 con DNA inferior a 1000 UI/ml.⁵³ Si los niveles de VHB DNA no disminuyen progresivamente, se debe considerar cambiar de fármaco o agregar otro

<p>Elegir IFN</p> <ul style="list-style-type: none"> · HBeAg positivo · Joven (<50 años) · Sin comorbilidades · Sin cirrosis · ALT >3x límite superior · VHB DNA <10⁶cp/ml · Genotipo A 	<p>Elegir análogos</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cualquier HBeAg · Cualquier edad · Con/sin comorbilidades · Con/sin cirrosis · Cualquier ALT · Cualquier VHB DNA · Cualquier Genotipo
<p>Ventajas:</p> <p>Duración fija de tratamiento No induce resistencia viral</p>	<p>Ventajas:</p> <p>Puede usarse en descompensados Bien tolerados, vía oral</p>

Figura 6. ¿Cómo escoger el mejor tratamiento?

sin resistencia cruzada. Si se está usando ETV se adiciona TdF, y viceversa.

La interrupción del tratamiento es más segura en pacientes sin cirrosis. En los individuos HBeAg positivos con HBeAg no detectable que estén usando análogos nucleósidos/nucleótidos, el fármaco podría suspenderse a los 6 a 12 meses luego de la seroconversión HBeAg, procedimiento conocido como “consolidación de la terapia”.¹⁵ Por otro lado, los pacientes HBeAg negativos con VHB DNA no detectable podrían interrumpir el tratamiento 6 a 12 meses después de la seroconversión del HBsAg.¹⁵

Después de la interrupción, se recomienda seguir a los pacientes con cargas virales cada doce semanas. El tratamiento deberá reiniciarse si hay elevación del VHB DNA.

En la cirrosis descompensada, el paciente deberá ser presentado a una lista de trasplante hepático. No existe recomendación de suspender el tratamiento en esos casos, aun con seroconversión HBeAg y/o HBsAg.

RESISTENCIA DEL VHB

No hay resistencia demostrada al IFN o al PEG-IFN. En el caso de los análogos nucleósidos/nucleótidos, la resistencia genotípica se da con respecto a la selección de mutaciones del VHB que provocan disminución de su susceptibilidad a los antivirales.¹⁵

Algunas semanas o meses después del surgimiento de la resistencia genotípica se nota elevación del VHB DNA (escape virológico), seguida de elevación de ALT (escape bioquímico).^{15,54}

Existen pruebas fenotípicas que demuestran in vitro la reducción de la susceptibilidad del VHB a la droga antiviral, pero raramente son necesarias en la práctica clínica.⁵⁴

La figura 7 muestra la secuencia de eventos que ocurren durante el fenómeno de selección de resistencia del VHB. Por su parte, la figura 8 resume el porcentaje de resistencia hallado con los diferentes antivirales a lo largo del tratamiento.

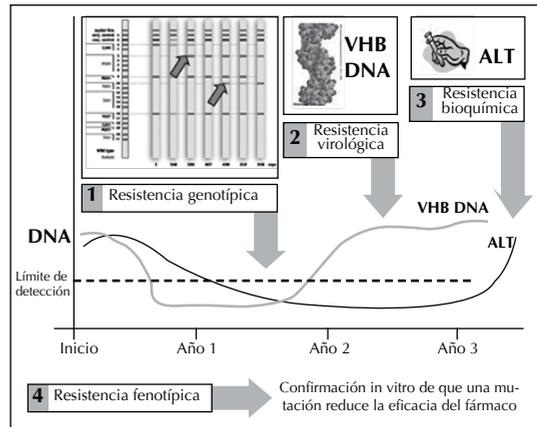


Figura 7. Secuencia de eventos en la resistencia del VHB

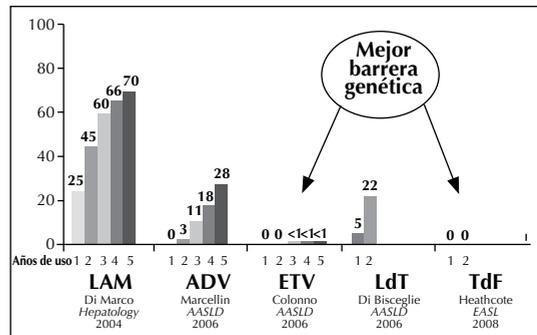


Figura 8. Porcentaje de resistencia fenotípica del VHB

MANEJO DE LA RESISTENCIA

La mejor manera de manejar la resistencia es evitando su aparición. Para eso se recomienda emplear, siempre que sea posible, drogas con alta potencia y elevada barrera genética.¹⁵ Entre los análogos de nucleósidos la mejor droga es el ETV, mientras que entre los análogos de nucleótidos la mejor es el TdF.^{15,54} El PEG-IFN no selecciona cepas resistentes.

Además de escoger correctamente el fármaco de primera línea, es importante hacer un seguimiento a la respuesta virológica con mediciones frecuentes del VHB DNA. En pacientes tratados con análogos de nucleósidos/nucleótidos, es esencial la realización de carga viral pretratamiento. Se considera una falla

terapéutica primaria cuando el paciente que está tomando un medicamento presenta una disminución inferior a $1 \log^{10}$ en la semana 12. En ese caso, el tratamiento debe modificarse sea con otra droga o adicionando otra droga sin resistencia cruzada.⁵⁴

Recuérdese que si el paciente está usando fármacos de segunda línea, deberá tener VHB DNA indetectable a la semana 24 (LAM o LdT) o 48 (ADV); de lo contrario, es mejor cambiar el tratamiento.^{15,54} Con drogas de segunda línea, sea con VHB DNA indetectable a la semana 24 (LAM o LdT) o 48 (ADV), la posibilidad de resistencia en dos a tres años será mayor que la observada con ETV y TdF, variando entre 4% (LdT y ADV) y 8% (LAM). Si hubiese selección de cepas resistentes, el rescate deberá hacerse combinando antivirales sin resistencia cruzada.¹⁵ La resistencia a los nucleósidos (ETV, LAM o LdT) no se revierte porque esta ya se dio, simplemente se opta por otro tratamiento con la adición de TdF o ADV. La resistencia a los nucleótidos (TdF o ADV) se revierte con la adición de ETV, LAM o LdT. A toda costa debe evitarse la monoterapia secuencial, pues puede elevar la resistencia a múltiples drogas.⁵⁷

CONCLUSIONES

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica es evitar la muerte por cirrosis y carcinoma hepatocelular. Esto puede lograrse suprimiendo la replicación del VHB. Como la mayor parte de estos pacientes no alcanza respuesta viral sostenida, el tratamiento debe mantenerse por muchos años con antivirales de acción directa. Para minimizar el riesgo de resistencia se recomienda evitar los tratamientos innecesarios, usar agentes de primera línea y descartar la monoterapia secuencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Editorial. Hepatitis B vaccine. *Lancet* 1980; 2:1229-30.

2. Leemans WF, Janssen HL, De Man RA. Future perspectives for the management of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13:2554-67.
3. Ganem D, Prince A. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
5. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-75.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-22.
7. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
8. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
10. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
11. Ministério da Saúde do Brasil. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Diário Oficial da União. Portaria nº 2561, 28 de octubre de 2009.
12. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-92.
13. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.

14. Gadano A, Daruich J, Cheinquer H, et al. Latin American guideline for the management of chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:340-50.
15. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Clinical Practice Guidelines - Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-33.
16. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119: 312-23.
17. Korenmann J, Baker B, Waggoner J, et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629-31.
18. Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up in patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-4.
19. Lok ASF. Editorial: The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2743.
20. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-5.
21. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Lancet* 1988;2:298-302.
22. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
23. Cooksley WG. Treatment of hepatitis B with interferon and combination therapy. *Clin Liv Dis* 2004;8:353-70.
24. Cooksley WGE, Piratvisuth R, Lee S-D, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T, et al. Peginterferon α -2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
25. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
26. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
27. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
28. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121-31.
29. Quan DJ, Peters MG. Antiviral therapy: nucleotide and nucleoside analogs. *Clin Liv Dis* 2004;8:371-86.
30. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
31. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
32. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
33. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rate: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
34. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-9.
35. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-91.
36. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/VHB DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-6.
37. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
38. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of

- hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-7.
39. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-51.
 40. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656-65.
 41. Chang TT, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for hepatitis BeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
 42. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
 43. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
 44. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-6.
 45. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95.
 46. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676-84.
 47. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-43.
 48. Fernández-Fernández B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011;2011:1-11.
 49. Van Bömmel F, Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
 50. Feld JJ, Heathcote E, Jenny MBBS. Hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:116-29.
 51. Hadziyannis SJ y Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130-41.
 52. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
 53. Zoutendijk R, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443-51.
 54. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:268-74.

↳ HUGO CHEINQUER



Epidemiología de la hepatitis C en Latinoamérica

ROSSANA ROMÁN VARGAS ◀

LA HEPATITIS CRÓNICA C es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular^{1,2} y la primera de trasplante hepático.³

Para poder estimar las consecuencias de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), es preciso conocer las tasas de prevalencia de esta infección en cada país, sin embargo, en la mayor parte de Latinoamérica esta información se desconoce. Solo se cuenta con datos de donantes de sangre y poblaciones de riesgo y no de la población general, razón por la cual la estimación global es incierta.⁴

Rodríguez Torres⁵ describe que la historia natural de la hepatitis crónica C en la población latina es más agresiva y con mayor riesgo de desarrollar cirrosis en comparación con otros grupos étnicos. Entre las causas de esta progresión más agresiva se incluye el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, así como diferencias genéticas para la respuesta al interferón.

Por otro lado, existen muchas barreras para acceder al tratamiento, además de un gran número de pacientes no diagnosticados y el consumo de alcohol, que aumenta el riesgo de progresión a cirrosis.

En este artículo se menciona información del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica de 1988 y 1994 que muestra que la prevalencia de infección en

latinos fue mayor que en la población blanca en todos los grupos etarios.⁵ Entre la población mexicana americana, la única población latina estudiada, la prevalencia fue de 2% en el grupo entre 20 y 29 años de edad y de 6% en el grupo entre 50 y 59 años. El único estudio de prevalencia al 100% de la población latina fue realizado en San Juan de Puerto Rico, reportándose una tasa de prevalencia de 6,3%.

Dado que en Latinoamérica el uso de drogas intravenosas (IV) es bastante menos generalizado que en Europa y Norteamérica, es posible que la frecuencia de transmisión por exposición a drogas IV sea poco importante y que las transfusiones sanguíneas o las relaciones sexuales promiscuas sean, en cambio, una fuente de contagio más relevante.

Un estudio realizado por Kershenobich *et al.*⁶ en Argentina, Brasil, México, Perú, Puerto Rico y Venezuela buscó establecer los factores de riesgo de infección por el VHC y pronosticar el futuro de su prevalencia en Latinoamérica. Sus resultados mostraron datos interesantes para cada país:

- En Argentina se encontró que, antes de 2006, la principal fuente de contagio era la transfusión sanguínea.^{7,8,9} A partir de esa fecha, en la que en todos los bancos de sangre realizan el tamizaje para el VHC, las fuentes de infección cambiaron,

siendo la drogadicción IV responsable de entre el 1,2 - 31,3%.^{10,11} Otros potenciales factores de riesgo fueron hospitalarios (cirugía, inyecciones intramusculares, uso de jeringa de vidrio), la acupuntura y los tatuajes).^{12,13} La prevalencia estimada fue de 0,6%. Todos los estudios fueron realizados en donantes de sangre.^{14,15} El genotipo 1 fue el predominante, siendo el 1b el más frecuente.^{15,28,31} Ridruejo *et al.*⁹ reportaron la siguiente distribución de genotipos: G1: 59,1%; G2: 21,7%; G3: 17,8% y G4: 1,3%.

- En Brasil, el Sistema Único de Saúde, uno de los sistemas públicos de salud más grandes, provee servicios de salud a más de 180 millones de habitantes. En 2002, el gobierno creó el Programa Nacional de Hepatitis, dependiente del Ministerio de Salud, en donde además de diagnosticar y tratar a los pacientes con hepatitis crónica C, se estableció un sistema de reporte de los casos nuevos diagnosticados.^{16,17} Dentro de los factores de riesgo se identificaron: transfusión de sangre o hemoderivados antes de 1993 y drogadicción IV hasta la fecha.^{18,19} Utilizando data de un centro privado de Sao Paulo, entre 1990 y 1997 se identificó como factor de riesgo la hemotransfusión en el 31% de los casos y la drogadicción IV en el 11%.²⁰ La prevalencia se estimó en 1,5% para la población global y en 2,5% para la población adulta. Existen múltiples referencias que reportan la distribución de los genotipos en diferentes poblaciones.²¹⁻²⁴ Los hallazgos más consistentes fueron: el genotipo 1 es el predominante en todas las regiones (64,9%), seguido del genotipo 3 (30,2%) y el genotipo 2 (4,6%).
- En México, el Instituto Nacional de Salud ha realizado uno de los más grandes estudios en la región. En el año 2000, el estudio reclutó a 90.916 individuos adultos en todo el país; se seleccionó los sueros de 21.271 de estos para el análisis de anti-VHC.²⁵ El factor de riesgo más frecuente fue la transfusión sanguínea (64-72%). El 2,5% se atribuyó a la drogadicción IV (sobre todo en el norte de México).²⁶ A la fecha, más del 95% de la sangre de los bancos es sometida a tamizaje para el VHC, por lo que se cree que ahora el factor de riesgo preponderante es la transmisión hospitalaria, dental, la drogadicción IV y los tatuajes y piercings. La prevalencia en México se estima en 1,4% de la población adulta y 0,95% de la población general.^{27,28} Los resultados del estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud publicados por Valdespino *et al.*,²⁴ reportaron 1,4% de prevalencia en la población entre 20 y 70 años. La prevalencia fue mayor en el norte de México (2,0%), seguido por el sur (1,5%) y México central (1,1%). Este estudio también muestra una distribución de edad de tipo bimodal, un pico entre los 30 y 39 años, y otro en población mayor de 55 años. El genotipo 1 (G1) es el más frecuente (70,36%), seguido del G2 (21,7%), G3 (7,18%) y G4 (0,3%).²⁹
- En Puerto Rico, el factor de riesgo más importante es la drogadicción IV (50%). En un estudio realizado por Rodríguez-Pérez *et al.*,³⁰ el 47% de los pacientes eran drogadictos IV, 87% de los cuales manifestaron compartir agujas. La transfusión sanguínea también fue un factor de riesgo antes de 1992. Entre el 13 y el 30% de la población estudiada reportó antecedente de transfusión sanguínea.^{29,30} La prevalencia estimada fue de 2,3% en la población adulta (entre 21 y 64 años), y los genotipos tienen la siguiente distribución: G1 (82,1%), G2 (12,1%), G3 (3,8%) y G4 (2%).
- En el Perú, según Ferrándiz *et al.* (datos no publicados), los factores de riesgo fueron: pacientes en hemodiálisis (54,1%), transfusiones (39%), historia de cirugía mayor (15,7%) y

quimioterapia (5,2%). La prevalencia real es difícil de establecer ya que la mayoría de estudios han sido realizados en grupos de riesgo o en donantes de sangre. En ausencia de un estudio nacional, la mejor fuente es la de Colichón *et al.*,³¹ que encontró una prevalencia de 1,16% en trabajadores de salud sanos. En un estudio publicado por Sánchez *et al.*,³² de 50 muestras reportaron la siguiente distribución de genotipos: G1 (86%), G3 (10%) y G2 (2%).

- En Cuba, las investigaciones iniciales entre 1990 y 1992 hallaron una prevalencia de 1,5% en donantes de sangre, de 46,7% en pacientes en hemodiálisis y de 44,4% en hemofílicos. En otro estudio en pacientes que habían recibido transfusiones, la prevalencia llegó hasta 50% en hemofílicos.³³ Como factores de riesgo de infección por el VHC se encontró el antecedente de transfusiones (OR^a 23,80), tratamientos parenterales (OR 2,42) y haber sufrido alguna enfermedad de transmisión sexual (OR 9,50). Sin embargo, la prevalencia a nivel nacional parece ser menor. Así, en 1995 Fano *et al.*³⁴ reportaron una prevalencia por debajo del promedio nacional (0,6%) y que el grupo más afectado era el de 50-59 años, dato confirmado por un estudio más reciente de Menéndez *et al.*,³⁵ quienes en una muestra de 34.711 donantes voluntarios hallaron una prevalencia de 0,82%.
- En Colombia, la prevalencia en donantes de sangre antes del año 2000 estaba en 0,97%, aunque en estudios más recientes es menor: de alrededor de 0,6%. En hemofílicos, como ha sido demostrado en otras series, la prevalencia es mucho más elevada (60%).³⁶
- En Bolivia, en un estudio realizado entre 1992 y 1996, la prevalencia encontrada

para infección por el VHC fue baja (0,5%), a pesar de que en el muestreo se incluyó a personas con factores de riesgo (trabajadoras sexuales).³⁷

- En Chile, la prevalencia de la infección por el VHC también es baja: 1,15% en la población general.³⁸ Asimismo, al igual que en otras series de Latinoamérica, los factores más importantes asociados a esta infección fueron la transfusión de hemoderivados y la adicción IV. Sin embargo, hasta 43% de los casos con ELISA III positivo para el VHC no reportaron estos factores de riesgo.³⁹

GRUPOS DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR EL VHC

Todos los estudios revisados coinciden en que los grupos de mayor riesgo de contraer infección por el VHC son aquellos que han recibido productos sanguíneos antes del año 1992, los usuarios de drogas IV, los pacientes en hemodiálisis, los trabajadores sexuales, quienes usan tatuajes o piercings, los presidiarios y, en menor proporción, los trabajadores de la salud.⁴⁰

El estudio de De La Hoz⁴¹ encontró que en Latinoamérica la prevalencia mediana de infección por el VHC era de 21% en los pacientes en diálisis, de 48% en los hemofílicos multitransfundidos, de 2% en los trabajadores de salud y de 1 a 4% en los trabajadores sexuales. Sin embargo, debe señalarse que el citado estudio solo incluyó investigaciones de México, Cuba, Colombia, Argentina, Chile, muy pocas de Brasil y solo una de Honduras y otra de Jamaica, por lo que no refleja la realidad latinoamericana del VHC.

CONCLUSIÓN

Los datos epidemiológicos señalan que la prevalencia de la infección por el VHC en Latinoamérica es baja: varía desde 0% hasta 2,63% en la población general. Sin embargo, como ha sido demostrado en Estados Unidos

a OR: Odds Ratio (razón de riesgos).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la infección por el VHC en Latinoamérica

País	Año	Tipo de estudio	Factores de riesgo
Argentina	1997	Corte transversal	Drogadicción IV Cirugía Tatuajes Drogadicción no IV Promiscuidad
México	1996	Casos y controles	Transfusión (OR=14) Promiscuidad (OR=6)
Brasil	1996	Corte transversal	Exposición parenteral
Colombia	1996 1998	Corte transversal Casos y controles	Transfusiones Transfusiones (OR=6,0) Cirugías (OR=3,5)

Fuente: Davalos⁴⁰

Tabla 2. Datos de banco de sangre publicados por la Organización Panamericana de la Salud (2005-2007)

País	Prevalencia
Argentina	0,95
Brasil	0,53
México	0,66
Perú	0,90
Venezuela	0,56

Fuente: Kershenovich *et al.*⁶

de Norteamérica (EE. UU.) y Europa, existen grupos de riesgo en los que la prevalencia llega a ser superior al 50%: adictos IV, personas que han recibido hemoderivados, pacientes en diálisis, personas con tatuajes y/o piercings, trabajadores sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, presidiarios y, en menor proporción, hijos de madres portadoras del VHC.

Los estudios citados demuestran que el genotipo predominante en Latinoamérica es el G1. La prevalencia estimada para 2010 oscila entre 1,4 a 2,5% en la población adulta, considerándose que entre 6,8-8,9 millones de personas adultas son anti-VHC positivas.

En Latinoamérica se han tomado muchas precauciones en el tamizaje de sangre y

hemoderivados, lo que ha reducido el riesgo de transmisión por esta vía. El uso de drogas intravenosas no es tan común en Latinoamérica a diferencia de Europa o EE. UU., hecho que sugiere que otro factor de riesgo podría jugar un rol en nuevas infecciones. Los factores de riesgo sospechados son las infecciones hospitalarias, los procedimientos odontológicos, los tatuajes y demás prácticas en las que intervenga sangre contaminada (procedimientos cosméticos). Otro hallazgo consistente de esta revisión son las barreras para el tratamiento debido al insuficiente acceso a los servicios de salud o el subdiagnóstico por la falta de educación y conocimiento de esta enfermedad.

El número de pacientes tratados es muy bajo, lo que sugiere que la carga de las complicaciones como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular continuarán aumentando en estos países.

En consecuencia, en Latinoamérica se requiere la realización de estudios epidemiológicos adecuadamente diseñados y planificados para poder establecer mejores políticas de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients

- with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR and 2BIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
2. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
 3. Dávila JA, Morgan RO, El-Serag HV. Hepatitis C infection and increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127:1372-80.
 4. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74-81.
 5. Rodríguez-Torres M. Latinos and chronic hepatitis C: a singular population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:484-90.
 6. Kershenovich D, Razavi H, Sánchez-Ávila JF, Bessone F, Coelho H, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int* 2001;31:18-29.
 7. Picchio GR, Bare PC, Descalzi VI, et al. High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. *Liver Int* 2006;26:660-5.
 8. Insua JT, O'Flaherty M, Frontera Vacca MI, et al. HCV infection (HCVI) prevalence in Argentine and impact of unsafe health care parenteral practices (HC-UPP): a seroprevalence survey. Society of General Internal Medicine 28th Annual Meeting, New Orleans, LA, 11-14 May 2005. Society of General Internal Medicine. *J Gen Inter Med*, 20 (Suppl. 2):185.
 9. Ridruejo E, Adrover R, Cocozzella D, Fernández N, Reggiardo MV. Efficacy, tolerability and safety in the treatment of chronic hepatitis C with combination of Peg-Interferon-Rivabirin in daily practice. *Ann Hepatol* 2010;9:46-51.
 10. Epidemiología de hepatitis virales en Argentina. Servicio Hepatitis y Gastroenteritis, Departamento Virología. Laboratorio Nacional de Referencia Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI). Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos Gregorio Malbran; 2009.
 11. Oubina JN, Quarleri JF, Rudzinski M, et al. Genomic characterization of hepatitis C virus isolates from Argentina. *J Med Virol* 1995;47:97-104.
 12. Cruz JR. Supply of blood for transfusion in the Caribbean and Latin American countries in 2006-2007: progress since 2005 of the regional plan for transfusion safety. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2009.
 13. Pérez Bianco R, Santarelli MT, Analysis of a national serological survey for diseases transmitted by blood transfusion. *Medicina (B Aires)* 1993;53:491-6.
 14. Guia de vigilância epidemiológica. 7th ed. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e H V, s. f. p. 23-46.
 15. Clinical guide lines for hepatitis C 2007. Dis- põe sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C. 2007. Portaria N.º 34, 28 de setembro de 2007; ID606503-0. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saude.
 16. Fassio E, Schroder T. Statement of the Argentinian Consensus on Hepatitis C. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38:56-74.
 17. Fainboim H, González J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepatol* 1996;6:53-7.
 18. Toledo AC Jr, Greco DB, Felga M, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in Brazilian army conscripts in 2002: a cross-sectional study. *Braz J Infect Dis* 2005;9:374-83.
 19. Silva L, Parana R, Mota E, et al. Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural populations of northeast Brazil-pilot study. *Arq Gastroenterol* 1995;32:168-71.
 20. Cavalheiro NP, Barone AA, Tengan FM. HCV serotypes in Brazilian patients. *Int J Infect Dis* 2002;6:228-32.
 21. Zarife MA, Silva LK, Silva MB, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in northeastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:663-8.
 22. Perone C, Del Castillo DM, Pereira GL, et al. High prevalence of genotype 1 in individuals with hepatitis C in Belo Horizonte, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41:23-42.
 23. Krug LP, Lunge VR, Ikuta N, et al. Hepatitis C virus genotypes in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1629-32.
 24. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, et al. Seroprevalence of hepatitis C among Mexican adults: an emerging public health problem. *Salud Pública Méx* 2007;49:S395-S403.

25. Rivas-Estilla AM, Cordero-Pérez P, Trujillo-Murillo K del C, et al. Genotyping of hepatitis C virus (HCV) in infected patients from Northeast Mexico. *Ann Hepatol* 2008;7:144-7.
26. García-Montalvo BM. Seropositivity of HIV, HBV, HCV and Treponemapallidum in blood donors in southeast Mexico. *Rev Invest Clin* 2006;58:567-72.
27. Benítez-Arvizu G, Cortez-Gómez R, Novelo-Garza BA, et al. Prevalence of hepatitis C virus in the blood bank at Centro Médico Nacional La Raza. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44:227-33.
28. Jiménez-Méndez R, Uribe-Salas F, López-Guillén P, Cisneros-Garza L, Castaneda-Hernández G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol* 2010;9:33-9.
29. Pérez CM, Marrero E, Meléndez M, et al. Seroepidemiology of viral hepatitis, HIV and herpes simplex type 2 in the household population aged 21-64 years in Puerto Rico. *BMC Infect Dis* 2010;10:76.
30. Rodríguez-Pérez F, Suárez-Pérez E, Álvarez-Rohena M, Toro DH. Prevalence of chronic hepatitis C virus genotypes among patients between 21 to 65 years old in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2004;23:49-56.
31. Colichón Yerosh A, Figueroa R, Moreno A, et al. Serologic prevalence of HCV antibodies in health personnel in Peru. *Rev Gastroenterol Peru* 2004;24:13-20.
32. Sánchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:242-8.
33. Rivero J, René A, Yamaguchi, Gongora M, et al. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en pacientes cubanos con enfermedades hematológicas. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* 1992;9:127-31.
34. Fano Viamonte R, Gonzales O, Longres A, Hernández M. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en un banco de sangre. *Rev Cub Med Mil* 1995; julio-diciembre.
35. Menéndez J, Duardo C, Fragata L, et al. Marcadores contra los virus de hepatitis B y C en una población de donantes voluntarios. *Rev Cub Med Mil* 2004:33(3).
36. Farfán Y, Garzón M, Rey Tovar M, et al. Prevalencia de hepatitis C por reacción en cadena depolimerasa (PCR) en donantes del banco de sangre. *Rev Col Gastroenterol* 2007;22(4):308-12.
37. León P, Venegas E, Bengoechea L, Rojas E, López JA, et al. Prevalence of infections by hepatitis B, C, D and E in Bolivia. *Rev Panam Salud Pública* 1999 5(3):144-51.
38. González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Álvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 2005;4:127-30.
39. Soza A, López-Lastra M. Hepatitis C en Chile: magnitud del problema. *Rev Med Chile* 2006;134:777-88.
40. Dávalos M. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en el Perú y Latinoamérica. *Rev Gastroenterol Peru* 2009;29(4):347-54.
41. De la Hoz F. Epidemiología de la hepatitis C en Latinoamérica y Colombia. *Biomédica* 2000;20:66-72.

⇐ ROSSANA ROMÁN VARGAS



Avances en el tratamiento de la hepatitis C

MILAGROS DÁVALOS MOSCOL ◀

LA INFECCIÓN por el virus de la hepatitis C crónica es un gran problema de salud a nivel mundial. Se calcula que aproximadamente 170 millones de personas están infectadas por este virus, infección que es causa prevalente de cirrosis, de carcinoma hepatocelular y la primera indicación para trasplante hepático.^{1,2}

La evidencia científica ha permitido conocer mejor su historia natural, y si bien el 85% de infectados evoluciona hacia la cronicidad, aproximadamente el 15-30% de estos hace enfermedad progresiva.³ La metodología diagnóstica se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC, siendo la prueba de ELISA de cuarta generación altamente específica (95%), y en la determinación de carga viral, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) en tiempo real permite ahora detectar la presencia de partículas virales por encima de 10-15 UI/ml.^{4,5}

HISTORIA DE LA TERAPIA ANTIVIRAL EN LA HEPATITIS C CRÓNICA

La terapia antiviral ha evolucionado enormemente. En sus inicios se basaba en el uso de interferón estándar o convencional, pero los resultados óptimos (respuesta viral sostenida = RVS) eran menores al 20%. La adición de

ribavirina (RBV) mejoró la RVS hasta 27%, pero más adelante el interferón pegilado (IFN PEG) asociado a ribavirina se convirtió en el estándar de referencia (*standard of care*, SOC), lográndose RVS de hasta 50% en forma global, aunque en casos de fibrosis avanzada y sobre todo de infección por genotipo 1 las tasas de RVS han sido menores.⁶⁻⁹

La investigación farmacológica ha conducido a la producción de nuevas drogas de acción antiviral directa, conocidas como DDA por sus siglas en inglés. Con ello, se ha logrado obtener respuesta viral sostenida en aproximadamente 70-80% de casos con infección por el genotipo 1. Esto marca el inicio de la terapia triple en hepatitis C crónica: DDA asociadas a interferón pegilado y ribavirina.¹⁰

INDICACIONES DE TERAPIA ANTIVIRAL

Las indicaciones para la terapia antiviral están claramente establecidas en varias guías de manejo diseñadas por las diversas sociedades de hepatología mundiales,¹¹⁻¹⁴ siendo los criterios más importantes:

- Evidencia serológica de inflamación hepática (elevación de al menos 1,5 veces el valor superior normal de ALT)
- Carga viral positiva

- Evidencia de fibrosis significativa en la biopsia hepática.

En los últimos años, los marcadores no invasivos de fibrosis han demostrado ser útiles en la detección de fibrosis avanzada sin necesidad de hacer biopsia, procedimiento que conlleva riesgos además de la posibilidad de errores de muestreo.¹⁵ Debe señalarse, sin embargo, que aunque no existe consenso sobre el reemplazo de estos exámenes por la información que brinda la biopsia hepática, hay algoritmos de manejo en los que los métodos no invasivos permiten elegir de una manera más adecuada al paciente que se va a beneficiar mejor de la información que brinde el estudio histológico. Hay que mencionar, asimismo, que la biopsia hepática provee información adicional importante, como es la presencia de otras causas de daño hepático, principalmente esteatosis.

Por otra parte, es preciso señalar que si bien la elevación del nivel de aminotransferasas es uno de los criterios más importantes, existe evidencia de que hasta un 19% de pacientes con niveles de ALT normal y RNA-VHC positivo tiene daño significativo en la biopsia hepática.¹⁶

En relación con los factores de riesgo de progresión, la información existente ha demostrado que estos están relacionados con las características del virus, del huésped o del medio ambiente,¹⁷⁻²⁷ las que señalamos a continuación:

- Virus:
 - Nivel de carga viral
 - Genotipo
- Huésped:
 - Edad de infección
 - Género
 - Raza
 - Esteatosis, diabetes, obesidad
 - Coinfección con hepatitis B o VIH
 - Condiciones que aumentan la carga de hierro: p. ej. hemocromatosis
 - Polimorfismo genético de IL28b

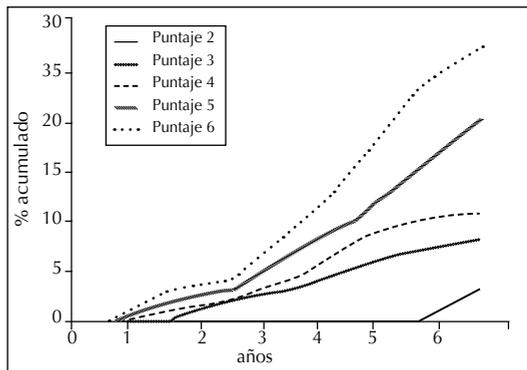


Figura 1. Incidencia acumulada a seis años de trasplante hepático o muerte relacionada a enfermedad hepática según el grado de fibrosis al inicio del seguimiento. (Fuente: Everhart *et al.*¹⁷)

- Medio ambiente:
 - Consumo de alcohol
 - Tabaquismo

Por ello, es necesario individualizar la indicación de la terapia antiviral según los factores de riesgo de progresión que presenta el paciente. Así, se ha demostrado que a mayor grado de fibrosis hay mayor riesgo de enfermedad progresiva, descompensación funcional hepática e incluso desarrollo de carcinoma hepatocelular¹ (véase la figura 1).

Otro avance valioso que aporta en la decisión de administrar terapia antiviral es la determinación del polimorfismo genético IL28b. Al respecto, existen tres tipos de personas, aquellas con polimorfismo CC, otras TT y finalmente CT. Se ha probado que el polimorfismo CC está asociado con mejor respuesta a terapia que los otros dos, y ello independientemente de otros factores de riesgo de no respuesta.²⁸

IMPORTANCIA DEL GENOTIPO VIRAL

Comentario especial requiere este tópico, pues desde el año 2000 está demostrado que la duración y el tipo de terapia se decidirán de acuerdo con el genotipo. Si la infección es por el genotipo 2 ó 3, el tiempo

de tratamiento será de 24 semanas, y si es cualquiera de los otros genotipos, será de 48 semanas según el estándar de referencia.^{20,21}

Hasta el momento, la terapia triple con inhibidores de proteasa asociados al interferón pegilado y ribavirina *solo* está indicada para el genotipo 1, habiéndose demostrado que es más eficaz en el subtipo 1b. Aún no hay evidencia que valide su uso para los otros genotipos y, en esos casos, se indica la terapia con interferón pegilado y ribavirina.

Asimismo, aunque hay estudios que han relacionado el nivel de carga viral con la tasa de respuesta viral sostenida, este no se considera un criterio para decidir administrar o no terapia.²¹

IMPORTANCIA DEL MONITOREO DE LA CINÉTICA VIRAL

La evidencia ha demostrado que el monitoreo de la carga viral durante la terapia antiviral es fundamental para diferenciar tempranamente al paciente no respondedor del respondedor.⁴ De acuerdo con la cinética viral, existen los siguientes tipos de respuesta virológica (figura 2):

- Respuesta viral rápida (RVR): carga viral negativa en la semana 4.
- Respuesta viral temprana completa (RVT): carga viral negativa en la semana 12.
- Respuesta viral temprana parcial: disminución de al menos 2 log₁₀ con relación a la carga viral basal.
- Respuesta viral durante la terapia: carga viral negativa en la semana 24.
- Respuesta viral al final del tratamiento (RFT): carga viral negativa al final del tratamiento.
- Respuesta viral sostenida (RVS): carga viral negativa en la semana 24 después

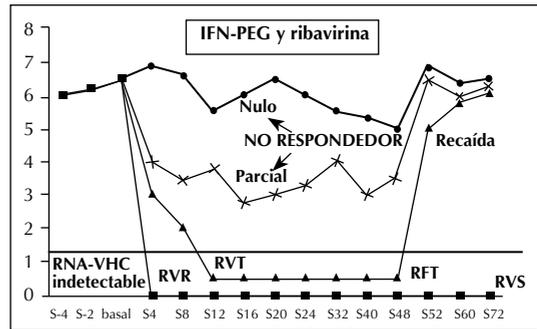


Figura 2. Cinética viral y conceptos de respuesta virológica. (Fuente Ghany *et al.*⁴)

de terminar el tratamiento. Esto determina la respuesta adecuada a la terapia.

Según la respuesta del paciente a la terapia antiviral, se le puede clasificar en:

- Respondedor rápido: carga viral negativa en la semana 4.
- Respondedor lento: carga viral positiva en la semana 4, pero logra reducir al menos 2 log₁₀ en la semana 12 en relación al valor basal.
- Respondedor parcial: reduce la carga viral en al menos 2 log₁₀ en la semana 12 con relación a la basal y permanece positiva en la semana 24.
- No respondedor, del que existen tres tipos:^a
 - Recaída: logra carga viral negativa, pero esta se eleva nuevamente sea durante la terapia o después de finalizada esta.
 - Respondedor nulo: no logra carga viral negativa en ningún momento.
 - *Breakthrough*: el monitoreo nos permite considerar la posibilidad de *breakthrough*, término que alude al fenómeno de recurrencia de aparición de la carga viral durante un tratamiento luego de que inicialmente se obtuvo que esta fuera negativa.

La interpretación adecuada de la cinética viral requiere que esta se realice con una

a Para mayores detalles, consúltense el artículo del Dr. Martín Tagle Arróspide, p. 54.

técnica de alta sensibilidad (la técnica de PCR en tiempo real o la de amplificación transcrición-mediada), cuyo nivel de detección inferior es de 10-50 UI/ml.²⁹

TERAPIA TRIPLE EN HEPATITIS C CRÓNICA

Con el estándar de referencia, la respuesta viral sostenida se ubica en promedio en 50% en pacientes con el genotipo 1, el más frecuente a nivel mundial y con mayor riesgo de causar enfermedad progresiva. Como producto de la investigación farmacológica, se cuenta con nuevas drogas de acción antiviral directa (DDA) que han permitido alcanzar una respuesta viral sostenida en alrededor del 70% de los casos con infección por el genotipo 1.³⁰⁻³⁶

Actualmente, dos productos han validado su efectividad en la infección por el genotipo 1 en estudios de fase III y han sido aprobados por la FDA para su uso en la infección crónica por hepatitis C genotipo 1: boceprevir (BOC)³⁰ y telaprevir (TPV),³¹ ambos inhibidores de la proteasa NS3/4A. Existen múltiples agentes en investigación, los que tienen al menos cinco sitios diferentes de acción farmacológica^{35,38} (véase la tabla 1).

Estos dos productos *solo* tienen indicación para el genotipo 1 y no existe ninguna evidencia que valide su uso en otros genotipos. BOC ha demostrado eficacia en pacientes naive,^b aquellos con recaída virológica y en respondedores parciales, pero no ha sido estudiado apropiadamente en respondedores nulos. TPV ha demostrado eficacia en los tres tipos de no respondedores así como en pacientes naive.^c

Cuando se analiza la eficacia de la terapia triple, debe tenerse en cuenta el concepto de *lead-in*, referido al uso de interferón pegilado

y ribavirina por cuatro semanas previo al uso del inhibidor de proteasa. La intención es lograr una reducción inicial intensa de la carga viral para disminuir el riesgo de aparición de cepas resistentes, potencial problema con este tipo de drogas.^{35-35,38}

Asimismo, ha de considerarse el concepto de terapia guiada según respuesta, que alude a determinar la duración del tratamiento antiviral según el efecto conseguido en la reducción o desaparición de la carga viral de acuerdo al tiempo de terapia recibido. Esto conlleva el monitoreo adecuado de la carga viral en las semanas 4, 8, 12 y 24: de acuerdo con el nivel de carga viral según la semana analizada se determina qué tipo de respuesta presenta el paciente y, dependiendo de esta, se decide tempranamente si es adecuado continuar la terapia o es mejor indicar su suspensión pues no se logra el objetivo (véase la tabla 2).

Terapia triple en pacientes naive

Boceprevir

El ideal es lograr la carga viral negativa en la semana 4 de terapia triple (semana 8 considerando las primeras 4 semanas de *lead-in*), denominada respuesta viral rápida (RVR). Si además la carga viral es indetectable en la semana 24 y no hay cirrosis, el paciente puede recibir 24 semanas de terapia triple, pues el factor predictivo positivo de lograr respuesta viral sostenida en estos casos es de 82%.³⁰

Si la carga viral es positiva entre las semanas 8 (semana 4 de terapia triple) y 12, y negativa en la semana 24, la terapia debe ser por 44 semanas con terapia triple (48 semanas considerando el tiempo de *lead-in*).³⁰

Si la carga viral es positiva en la semana 24 (comprobada utilizando un método de alta sensibilidad), se considera que el paciente es no respondedor y se debe suspender el tratamiento.

En casos de cirrosis hepática, la terapia es de 48 semanas. Las 4 primeras son el tiempo

b Paciente naive es aquel que nunca ha recibido ninguna terapia.

c Sobre el tema, consúltese el artículo del Dr. Martín Tagle Arróspide, p. 54.

Tabla 1. Antivirales de acción directa sobre el virus de la hepatitis C, según su mecanismo de acción

Blanco terapéutico	Nombre de la droga	Compañía	Fase de estudio
Proteasa NS3-4^a			
Atrapador de serina	Telaprevir (VX-950) Boceprevir (SCH503034)	Vertex Merck	Aprobado Aprobado
No-covalente	BI-201335 ABT - 450 ACH - 1625 BMS - 650032 GS - 9256 GS - 9451 Danoprevir (R7227/ITMN-191) Vaniprevir (MK -7009) Narlaprevir (SCH 900518) TMC435350 MK - 5172 VX - 985	Boehringer Ingelheim Abbott Achillion BMS Gilead Gilead Hoffmann - La Roche Merck Schering Plough Tibotec Merck Vertex	I – II I – II I I
Polimerasa NS5B			
Inhibidor nucleosídico	RO5024048 IDX184 PSI-7851 PSI-7977	Hoffmann – La Roche Idenix Pharmasset Pharmasset	I – II I – II I – II I – II
Inhibidor no nucleosídico	ABT - 072 ABT - 333 ANA - 598 Tegobuvir (GS – 9190) Filibuvir (PF-00868554) VX - 222 (VCH-222) VX - 759 (VCH-759) VCH - 916 BI - 207127 IDX 375	Abbott Laboratories Abbott Laboratories Anadis Gilead Pfizer Vertex Vertex Vertex Boehringer Ingelheim Idenix	I – II I – II I – II I – II I – II I – II I – II I I
Otros agentes antivirales			
Entrada (SR-BI) p7 NS5A	ITX- 5061 BIT 225 BMS-790052 AZD7295 BMS-824393 GS - 5885 PPI - 461	ItherX Biotron BMS AstraZeneca BMS Gilead Presidio	I – II I I – II I I I I
Blancos en el huésped			
Ciclofilina	Alisporivir (DEBIO-025) Alisporivir (scy - 635)	Novartis Scynexis	Aprobado I – II
Glicosidasas miR-122	Celgosivir Miravirsen	Biowest Santaris Pharma	I – II I – II

Fuente: Rice, Murray³⁹

Tabla 2. Criterios para la suspensión del tratamiento con la terapia triple

Boceprevir + IFN PEG + RBV	Momento de análisis	Acción a tomar
VHC – RNA >100 VHC – RNA detectable	Semana 12 Semana 24	Suspender terapia Suspender terapia
Telaprevir + IFN PEG + RBV	Momento de análisis	Acción a tomar
VHC – RNA >1000 VHC – RNA detectable	Semana 4 ó 12 Semana 24	Suspender terapia Suspender terapia

Fuente: Ghany *et al.*¹²

correspondiente al *lead-in* y las 44 semanas restantes de terapia triple.

La dosis recomendada de BOC es 800 mg tres veces al día.

Telaprevir

La dosis recomendada es de 750 mg tres veces al día, administrada junto con los alimentos. En los estudios de TPV se introdujo el concepto de “respuesta viral rápida extendida” (RVRe), referido a la negatividad de la carga viral en las semanas 4 y 12. Cuando se cumpla esta condición, el tratamiento puede ser de 24 semanas, 12 con la terapia triple, seguido por 12 con el estándar de referencia. Este tiempo de terapia está indicado cuando el paciente no tiene cirrosis. De tenerla, la terapia debe ser por 48 semanas (12 semanas con la terapia triple y 36 semanas con el estándar de referencia).^{31,32}

Se considera falla terapéutica si la carga viral está por encima de 1000 UI en la semana 4 de la terapia triple o no ha disminuido al menos 2 log₁₀ en la semana 12, o es positiva independientemente de la carga viral en la semana 24. En cualquiera de los casos señalados, se suspende la terapia.

Eventos adversos en la terapia triple

El gran problema con la terapia triple es la presencia de eventos adversos, los que independientemente del tipo de inhibidores de la proteasa (IP) son de alrededor del 50%. En

el caso de BOC, los eventos adversos más frecuentes son anemia y disgeusia, mientras que con TVP son erupción cutánea (*rash*), prurito, anemia, náusea y diarrea.³⁰

Cuando se utiliza TVP, la erupción cutánea es muy frecuente (56% en los estudios de fase III), de carácter leve en la mayoría de los casos, aunque en el 4% fue severa —con compromiso de más del 50% de la superficie corporal—, requiriendo la suspensión de la terapia. Menos del 1% de casos desarrolló síndrome de Stevens Johnson o erupción asociada a drogas con síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), aunque esta frecuencia es muy superior en comparación a lo que se presenta con otras drogas. El prurito asociado o no a erupción cutánea se presenta en alrededor del 50% de casos.³¹

En relación al BOC, la anemia es el evento adverso más frecuente: hasta 49% presenta hemoglobina por debajo de 10 gr/dl, mientras que el 9% mostró una disminución por debajo de 8,5 gr/dl. Con TVP, el 36% desarrolló anemia por debajo de 10 gr/dl y el 9% por debajo de 9 gr/dl. Con ambas drogas la anemia fue mucho más marcada y severa en comparación con el tratamiento estándar.

El manejo de la anemia debe considerar, en primer lugar, la reducción de la dosis de ribavirina. El uso de eritropoyetina debe ser valorado en extremo, primero por los eventos adversos y luego por los costos de la terapia. Asimismo, debe tenerse en cuenta que no hay recomendaciones que validen su uso de manera sistemática.

PERSPECTIVA FUTURA EN LA TERAPIA DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

Múltiples medicamentos se encuentran actualmente de investigación (tabla 1).^{35,38} Hay grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción tanto en el virus como en el huésped que tendrían un mejor desempeño en la erradicación viral. Así, existen drogas con acción sobre la polimerasa viral, algunas que bloquean el ingreso del virus al hepatocito y otras que bloquean mecanismos intracelulares del huésped que intervienen en la replicación viral. Otra droga en investigación es el interferón gamma, cuyos estudios iniciales revelan que tendría mayor eficacia que el interferón pegilado alfa.

Esto significa que en los siguientes años contaremos con una terapia más eficaz y con menos efectos colaterales. Por el momento, el esqueleto base de la terapia en la hepatitis C crónica es la combinación de interferón pegilado y ribavirina, siendo la asociación con un inhibidor de proteasa la mejor estrategia para incrementar la RVS en casos de infección por el genotipo 1.³⁵

El perfil de seguridad de estos fármacos, así como la severidad de la hepatopatía crónica en un paciente determinado, deben ser los parámetros más importantes que el médico tratante tome en consideración para decidir la necesidad de la terapia triple. Aún estamos lejos de la terapia ideal, aunque el panorama en el futuro cercano es promisorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74-81.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
3. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-8.
4. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
5. McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615-33.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
8. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
9. Bruno S, Shiffman LL, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:388-97.
10. Asselah T, Benhamou Y and Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:57-67.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
12. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
13. McCaughan GW, Omata M, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(5):615-33.
14. Dávalos M. Indications for treatment in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2010;9(Suppl 1):S49-S53.
15. Nguyen D y Talwalkar JA. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:2107-10.
16. Alberti A, Noventa F, Benvegno L, et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-4.

17. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 2010;51:585-94.
18. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
19. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9.
20. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
21. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
22. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
23. Missiha SB, Ostrowsky M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134:1699-714.
24. Massard J, Ratziu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:S19-S24.
25. Minola E, Prati D, Suter F, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-91.
26. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1977;349(9055):825-32.
27. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009;29(S1):89-99.
28. Thomas DL, Asterbomski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection, host viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
29. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007;297:724-32.
30. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV Genotype 1 Infection. *NEJM* 2011;364:1195-206.
31. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *NEJM* 2011;365:1014-24.
32. Mc Hutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1 infection. *NEJM* 2009;360:1839-50.
33. Sánchez Tapias JM. Treatment of HCV Genotype 1 naïve patients with triple therapy: who, when and how long. En: *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Elsevier-Doyma; 2011. p. 23-31.
34. Farnik H, Zeuzem S. Treatment of previous non-responders 2012. En: *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Elsevier-Doyma; 2011. p. 39-43.
35. Kwo PY, Vinayek R. The therapeutic approaches for hepatitis C virus: protease inhibitors and polymerase inhibitors. *Gut Liver* 2011;5:406-17.
36. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
37. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
38. Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals combination for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2011;31(S1):68-77.
39. Rice CM, Murray CL. Hepatitis C virus life cycle: potential targets for therapy. En: *Therapy in liver diseases*. Section I: Chronic hepatitis C. Barcelona: Elsevier-Doyma; 2011. p. 3-15.



Tratamiento de la hepatitis C en no respondedores: alternativas en el 2012

MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE ◀

INTRODUCCIÓN

Alrededor de tres millones de estadounidenses están actualmente infectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Dos terceras partes de estos nacieron entre 1946 y 1964, los llamados *baby boomers*, término acuñado para describir la explosión de la natalidad que siguió a la Segunda Guerra Mundial en los países anglosajones.¹

Como se sabe, el curso de la infección por el VHC es generalmente silente y de lenta evolución, y en muchas ocasiones se diagnostica cuando hay enfermedad hepática significativa. Debido a este fenómeno y aplicando proyecciones estadísticas, se estima que dentro de veinte años el número de pacientes con hepatitis C y cirrosis complicada y/o carcinoma hepatocelular (CHC) será cuatro veces mayor del que se reporta hoy.¹ Como consecuencia de esto, a medida que la población de portadores del VHC envejece y la enfermedad progresa, la carga económica sobre la sociedad será cada vez más significativa.

Davis *et al.*² estimaron que para el año 2040 debía ocurrir una disminución en la prevalencia de la hepatitis C debido a la muerte y envejecimiento de la población infectada,

asumiendo un descenso en el número de casos nuevos. No obstante, en la población de infectados por el VHC sobreviviente y cada vez con más edad se verá un aumento en la prevalencia de cirrosis de 16 a 32% para el 2020, así como de las complicaciones de esta: la descompensación por cirrosis aumentaría en 106% y el CHC en 81%. Actualmente se estima que en los Estados Unidos de Norteamérica hay alrededor de medio millón de pacientes infectados con el VHC que no han respondido al tratamiento con interferón —en alguna de sus formas— y ribavirina, y con los años, el número de no respondedores excederá largamente al de pacientes no tratados.

Históricamente, la respuesta viral sostenida con el tratamiento estándar aprobado en 2001 (interferón pegilado y ribavirina) para el genotipo 1 es de no más del 50%, y aún menor en pacientes afroamericanos, cirróticos o coinfectados con el VIH. Además de lo ya mencionado en otro artículo de esta misma sección,^a hay factores predictivos de respuesta tanto relacionados con el virus como con el paciente, como por ejemplo el genotipo, la carga viral, el estadio fibrótico, el índice de masa corporal, la resistencia a la insulina, entre otros. Aquí discutiremos aspectos relevantes asociados a la población cada vez mayor de pacientes no respondedores al

a Sobre el tema, consúltese el artículo de la Dra. Milagros Dávalos Moscol, p. 46.

Tabla 1. Definiciones de tipos de respuesta al tratamiento para la hepatitis C

Respuesta	Definición
Respuesta viral sostenida (RVS)	VHC RNA no detectable luego de 24 semanas de terminado el tratamiento
Respuesta viral rápida (RVR)	VHC RNA no detectable a la semana 4
Respuesta viral temprana (RVT)	Reducción de $>2 \log_{10}$ UI/ml en VHC RNA a la semana 12
Respuesta viral temprana completa (RVTc)	VHC RNA detectable a la semana 4 pero indetectable a la semana 12
Respuesta nula	Reducción de $<2 \log_{10}$ UI/ml en VHC RNA entre el basal y la semana 12
Respuesta parcial	Reducción de $>2 \log_{10}$ UI/ml en VHC RNA a la semana 12, pero VHC RNA detectable a las semanas 12 y 24
<i>Breakthrough</i> viral	VHC RNA detectable en cualquier momento durante el tratamiento luego de haber sido no detectable
Recurrencia (<i>relapsers</i>)	VHC RNA detectable luego de discontinuar el tratamiento en alguien que negativizó al final de este

tratamiento con peginterferón y ribavirina para hepatitis C. Previamente, es importante recordar las definiciones de los distintos tipos de respuesta al tratamiento que comentaremos en la exposición (tabla 1).

RETRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN Y RIBAVIRINA

Si bien existen algunos estudios que utilizan peginterferón alfa-2a en pacientes que fallaron al tratamiento con peginterferón alfa-2b (y viceversa),^{3,4} los consensos actuales definitivamente no recomiendan este enfoque.^{5,6} Poynard *et al.*³ condujeron un estudio abierto para evaluar la eficacia del peginterferón alfa-2b y la ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis significativa o cirrosis que habían fallado previamente al tratamiento con interferón alfa y ribavirina. En total, el estudio enroló a 2312 pacientes, de los cuales 1425 habían recibido tratamiento con interferón alfa no pegilado y ribavirina y 865 con interferón pegilado y ribavirina. Los pacientes recibieron peginterferón alfa-2b 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ + ribavirina calculada con base en su peso corporal durante 48

semanas. Solo el 22% logró respuesta viral sostenida (RVS). Este estudio encontró que quienes mejor respondieron fueron aquellos que habían recibido previamente interferón no pegilado en comparación con los que habían recibido interferón pegilado. Asimismo, aquellos que tuvieron recurrencia (*relapsers*) respondieron mejor al retratamiento que los no respondedores. El 56% de los que tuvieron virus no detectable a la semana 12 tuvieron RVS, en contraste con solo 12% de pacientes cuya carga viral bajó >2 logs pero era siempre detectable a la semana 12.

INTERFERÓN DE CONSENSO

El interferón de consenso es una molécula sintetizada por ingeniería genética con mayor acción biológica que el interferón alfa nativo. Hay algunos estudios que evalúan el rol de esta molécula en pacientes en los que ha fallado el tratamiento con peginterferón y ribavirina. Kaiser *et al.*⁷ evaluaron la respuesta a un tratamiento extendido por 72 semanas en pacientes con genotipo 1 que habían tenido recurrencia luego de 48 semanas con peginterferón y ribavirina. Administraron

interferón de consenso 9 $\mu\text{g}/\text{d}$ o peginterferón alfa-2a 180 $\mu\text{g}/\text{semana}$ por 72 semanas, ambos combinados con ribavirina de acuerdo con el peso corporal. La RVS fue de 69% en quienes recibieron interferón de consenso frente a 42% de los que recibieron peginterferón.

El estudio DIRECT se llevó a cabo en distintos centros de Estados Unidos de Norteamérica y evaluó a pacientes que no habían respondido al tratamiento convencional con peginterferón y ribavirina.⁸ Los pacientes fueron enrolados para recibir interferón de consenso 9 $\mu\text{g}/\text{d}$ (grupo 1) ó 15 $\mu\text{g}/\text{d}$ (grupo 2) más ribavirina basada en el peso corporal, y un tercer grupo control que no recibió tratamiento. Se randomizaron 541 pacientes en total y las RVS para los grupos 1, 2 y 3 fueron de 7, 11 y 0%, respectivamente. Sin embargo, se demostró que los pacientes que lograron respuesta viral temprana tuvieron mayor probabilidad de conseguir RVS. En el grupo 1 el 81,3%, y en el grupo 2 el 63,6% de pacientes que registraron respuesta viral temprana completa (RVTC) lograron RVS. Los pacientes que tuvieron VHC RNA detectable a la semana 12 pero una caída de >2 log alcanzaron solo un 12 y 35% de RVS, respectivamente. Como era de esperarse, la RVS fue menor en los pacientes con mayor grado de fibrosis.

Una desventaja del interferón de consenso es la necesidad de administrarlo diariamente debido a su corta vida media. Por eso no es una opción muy atractiva para pacientes no respondedores a interferón y ribavirina.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA NS3

Dentro de la estructura genética del virus de la hepatitis C, la proteasa NS3 es el sitio con mayor potencial de acción para las nuevas drogas llamadas genéricamente antivirales de acción directa. Los dos primeros antivirales inhibidores de proteasa comercialmente disponibles son el telaprevir y el boceprevir.

Telaprevir

Los estudios PROVE-1⁹ y PROVE-2,¹⁰ conducidos en Estados Unidos de Norteamérica y Europa respectivamente, fueron los primeros en demostrar que había esperanzas para mejorar el tradicional 40% de RVS en pacientes con el VHC genotipo 1 sin tratamiento previo que recibían interferón pegilado y ribavirina. Agregando telaprevir al esquema tradicional, se logró una RVS promedio de 70%.

Luego de estos dos importantes estudios fueron publicados otros dos —ILLUMINATE y ADVANCE^{11,12}—, que evaluaron la posibilidad de individualizar la duración del tratamiento de acuerdo con la respuesta viral temprana en pacientes con el VHC genotipo 1 no previamente tratados (naive). A partir de estos dos estudios, los pacientes que lograron respuesta viral rápida (RVR) y mantuvieron carga viral negativa a la semana 12 (definida como respuesta viral rápida *extendida*) eran elegibles para 12 semanas de telaprevir y 24 semanas de peginterferón y ribavirina, acortando así el tratamiento a 36 semanas en total.

Por otro lado, los pacientes que tuvieron carga viral detectable a la semana 4 pero indetectable a la semana 12, recibieron 12 semanas de telaprevir y 48 semanas de peginterferón y ribavirina. Esta individualización de la duración de la terapia ayuda a minimizar la exposición a medicación innecesaria, al mismo tiempo que reduce la posibilidad de resistencia viral. Con estos hallazgos, se elaboraron los nuevos paradigmas de duración del tratamiento basado en la respuesta viral rápida y extendida, que son parte importante de las nuevas recomendaciones de tratamiento de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD)⁶ tanto para pacientes nunca tratados como para aquellos que no respondieron.

El estudio PROVE-3 incluyó a 453 pacientes con el VHC genotipo 1 que no respondieron al tratamiento con peginterferón y ribavirina.¹³ Los pacientes fueron divididos

aleatoriamente en cuatro grupos de tratamiento: grupo 1: telaprevir/peginterferón/ribavirina por 12 semanas, seguido de placebo/peginterferón/ribavirina por otras 12 semanas; grupo 2: telaprevir/peginterferón/ribavirina por 24 semanas, seguido de solo peginterferón y ribavirina por otras 24 semanas; grupo 3: telaprevir/peginterferón por 24 semanas (con la intención de investigar el impacto de la ausencia de ribavirina en el esquema); grupo 4, grupo control: placebo/peginterferón/ribavirina por 24 semanas, seguido de peginterferón/ribavirina por 24 semanas.

El peginterferón utilizado fue el alfa-2a a 180 μg /semana, y la ribavirina se dosificó de acuerdo con el peso corporal. El telaprevir fue dosificado a 750 mg cada 8 horas, previa dosis de carga de 1125 mg. Este estudio fijó como pautas para interrumpir el tratamiento las siguientes situaciones: aumento de VHC RNA a más de 100 UI/ml luego de haber sido indetectable entre las semanas 4 y 24, disminución de la carga viral a <1 log comparada con la carga basal a la semana 4, disminución de la carga viral a <2 log a la semana 12, o para el brazo control, VHC RNA detectable a la semana 24.

La RVS fue similar para los grupos 1 y 2: 51 y 53% respectivamente. El grupo 3 (sin ribavirina) tuvo una RVS de 24% y el grupo control (brazo 4) de solo 14%. Cuando se analizó el tipo de respuesta al tratamiento previo, los hallazgos fueron interesantes: los pacientes que tuvieron recurrencia luego del tratamiento previo (*relapsers*) registraron una mejor respuesta al tratamiento basado en telaprevir, con una RVS de 69, 76, 42 y 20% en los grupos 1 a 4 respectivamente, en comparación con los otros tipos de no respuesta, con una RVS de 39, 38, 11 y 9% en los grupos 1 a 4 respectivamente.

Otra evaluación del telaprevir en no respondedores fue el estudio de fase 3 REALICE,¹⁴ que analizó dos esquemas de tratamiento basados en telaprevir comparados con un

grupo control que recibió peginterferón y ribavirina por 48 semanas (figura 1). El grupo principal del estudio recibió telaprevir por 12 semanas y peginterferón y ribavirina por 48 semanas. El otro grupo utilizó una fase inicial de peginterferón y ribavirina (*lead in*) de 4 semanas seguida por 12 semanas de telaprevir, continuando con peginterferón y ribavirina por 48 semanas.

El grupo control tuvo una RVS de 17%, mientras que los grupos que utilizaron telaprevir tuvieron una RVS de 64 y 66%. Con estos datos, se demostró que para el caso de telaprevir —a diferencia de lo que ocurre con el boceprevir, como veremos más adelante— no hay beneficio en administrar peginterferón/ribavirina como *lead in* previo al telaprevir.

Este estudio también prueba la importancia de conocer el tipo de no respuesta que tuvo el paciente antes del tratamiento recibido con telaprevir. Así, los pacientes que tuvieron recurrencia previa (*relapsers*) lograron un 83 y 88% de RVS con los esquemas de telaprevir frente a 24% con peginterferón y ribavirina solamente. Entre los que obtuvieron respuestas parciales, los que recibieron esquemas con telaprevir alcanzaron una RVS de 59 y 54%, mientras que con el tratamiento de peginterferón y ribavirina la RVS

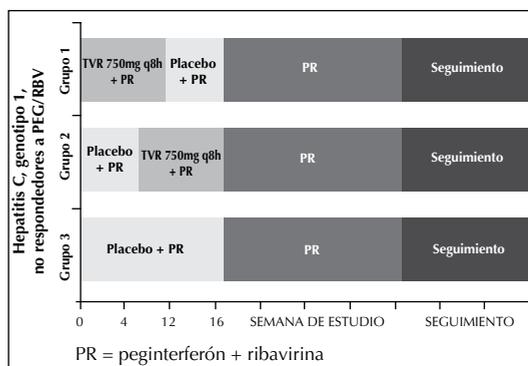


Figura 1. Diseño del estudio REALIZE: telaprevir + peginterferón + ribavirina en pacientes con VHC genotipo 1 no respondedores a esquemas de tratamiento previo con peginterferón y ribavirina

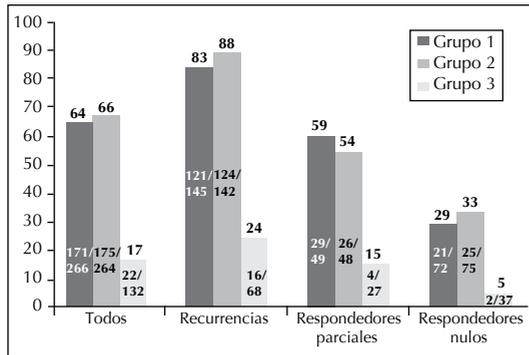


Figura 2. Resultados (RVS) del estudio REALIZE (telaprevir + peginterferón + ribavirina) de acuerdo con el tipo de no respuesta previa al tratamiento con peginterferón + ribavirina

fue de 15%. Los pacientes con previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón y ribavirina fueron los menos beneficiados, obteniendo una RVS de 29 y 33% con los esquemas basados en telaprevir, de todos modos superior al modesto 5% alcanzado con peginterferón/ribavirina (figura 2).

Un dilema importante y al mismo tiempo una paradoja en pacientes con hepatitis C se plantea en aquellos con fibrosis avanzada, para quienes la necesidad de tratamiento es más urgente pero la probabilidad de éxito (RVS) es menor. El estudio REALIZE representa un avance esperanzador para este grupo de pacientes: los que tuvieron recurrencia previa (*relapsers*) registraron una RVS de 86, 85 y 84% cuando se les clasificó por fibrosis mínima o ausente, fibrosis en puente o cirrosis respectivamente con esquemas basados en telaprevir, comparada con 32 y 13% de RVS en los que recibieron peginterferón y ribavirina solamente. Los respondedores parciales con fibrosis mínima tuvieron 72% de RVS cuando recibieron esquemas basados en telaprevir frente a 18% cuando recibieron solo peginterferón/ribavirina, mientras que los previos respondedores nulos con fibrosis mínima que recibieron telaprevir tuvieron una RVS de 41% comparada con 6% de los que recibieron peginterferón/ribavirina. Los respondedores nulos que tuvieron cirrosis,

registraron una RVS de 14% con telaprevir y de 10% con peginterferón/ribavirina.¹⁴

Boceprevir

El estudio SPRINT-1¹⁵ realizado en Estados Unidos de Norteamérica y Europa utilizó la estrategia de administrar una fase inicial de 4 semanas con peginterferón y ribavirina solamente (*lead in*) bajo la hipótesis de que el sistema inmunológico sería activado óptimamente para recibir luego el tratamiento con el inhibidor de proteasa (boceprevir), minimizando también la posibilidad de resistencia viral. Luego de 48 semanas de tratamiento, la RVS lograda en pacientes con VHC genotipo 1 sin tratamiento previo con el esquema triple fue de 75%.

El estudio RESPOND-2 fue conducido en pacientes con VHC genotipo 1 que habían tenido una respuesta parcial o recurrencia tras el tratamiento previo con interferón y ribavirina.¹⁶ Se enroló a 403 pacientes, los que fueron asignados a uno de tres brazos (figura 3). Todos recibieron un curso de 4 semanas de peginterferón y ribavirina (*lead in*). Los pacientes del grupo 1 recibieron placebo y peginterferón/ribavirina por 44 semanas. El grupo 2 fue el brazo de la terapia guiada por respuesta, es decir, los pacientes que tuvieron VHC RNA no detectable a la semana 8 recibieron un total de 36 semanas de tratamiento (*lead in* con peginterferón/ribavirina 4 semanas agregando luego 800 mg tid por 32 semanas), y los que tuvieron VHC RNA detectable a la semana 8 pero no detectable a la semana 12 interrumpieron el boceprevir a la semana 36 pero recibieron 12 semanas adicionales de peginterferón/ribavirina, con una duración total de tratamiento de 48 semanas. Los pacientes del grupo 3 recibieron boceprevir + peginterferón + ribavirina por 44 semanas. Las tasas de RVS fueron superiores en los brazos que recibieron boceprevir comparadas con los que recibieron peginterferón/ribavirina solamente, con tasas de 21, 59 y 66% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente (figura 3).

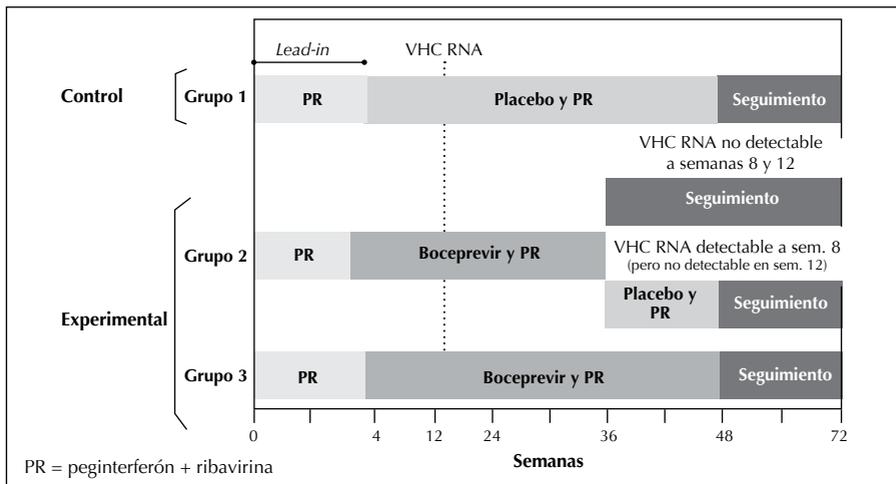


Figura 3. Estudio RESPOND-2: boceprevir + peginterferón + ribavirina en pacientes con VHC genotipo 1 no respondedores a esquemas de tratamiento previo con peginterferón y ribavirina

Al igual que en el estudio REALIZE con telaprevir, el tipo de no respuesta previa influye en la RVS. Así, los que tuvieron recurrencia previa respondieron en un 75% cuando recibieron boceprevir, mientras que aquellos con respuestas previas parciales alcanzaron solo un 52% de RVS (figura 4). En este estudio, los pacientes con fibrosis estadios 0, 1 y 2 tuvieron una RVS de 23, 66 y 68% respectivamente, mientras que entre los que tenían fibrosis grado 3 y 4 las tasas de RVS fueron de 13, 44 y 68%. Por eso, las actuales guías de tratamiento para hepatitis C en pacientes con fibrosis avanzada recomiendan siempre completar 48 semanas.⁶

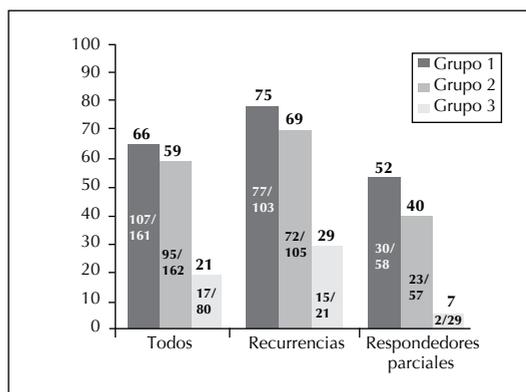


Figura 4. Resultados (RVS) del estudio RESPOND-2 de acuerdo con el tipo de no respuesta previa al tratamiento con peginterferón + ribavirina

Efectos adversos

En los estudios con boceprevir, los efectos adversos más frecuentes fueron la anemia y la disgeusia (sabor desagradable de las comidas), mientras que con el telaprevir la erupción cutánea (*rash*), la anemia, el prurito, la náusea, la diarrea y el malestar ano-rectal fueron más comunes que con el tratamiento estándar (peginterferón y ribavirina).^{13,15,16}

La erupción cutánea es típicamente máculo papular eritematosa, leve a moderada. En

uno de los estudios de telaprevir, esta manifestación requirió la discontinuación del tratamiento en 6% de casos.¹³ En el estudio RESPOND-2 con boceprevir, la incidencia de erupción cutánea fue de 5, 17 y 14% respectivamente.¹⁶

Debido a que los regímenes con boceprevir son más prolongados que los que utilizan telaprevir (24 a 44 semanas frente a 12 semanas), la frecuencia de anemia probablemente sea mayor en el primer caso. En el estudio

RESPOND-2, los brazos que recibieron boceprevir tuvieron una incidencia de anemia de 43 y 46%, mientras que el grupo control tuvo una incidencia de 20%.¹⁶ Sin embargo, la discontinuación del tratamiento debido a anemia fue infrecuente: 0% en los grupos 1 y 2 y solo 3% en el grupo 3. Se administró eritropoyetina en 21, 41 y 46% de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, y un 4% (17/403) requirió transfusión sanguínea.¹⁶

Otro aspecto importante que hay que considerar tanto en los pacientes nunca tratados como en aquellos que reciben retratamiento, es la frecuencia de interacciones medicamentosas de los inhibidores de proteasa boceprevir y telaprevir, debido a la inhibición de diversos subtipos de enzimas del grupo citocromo P-450. Algunos medicamentos que tienen interacción significativa con estas drogas son: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, derivados de la ergotamina, estatinas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina, midazolam oral).¹⁷

EL GEN IL-28B

El gen IL-28B codifica interleukina 28, también conocida como interferón lambda, una citoquina con actividad antiviral. Alteraciones en este gen (llamados polimorfismos) pueden determinar respuestas variables al tratamiento en personas portadoras del VHC. Thompson *et al.*¹⁸ evaluaron a 1671 pacientes que fueron catalogados como CC, CT y TT para polimorfismo IL-28B, estimando la respuesta al tratamiento y la RVS en pacientes con VHC genotipo 1. El genotipo CC fue más común en caucásicos (37%) que en hispanos (29%) o afroamericanos (14%). El genotipo TT fue más común en afroamericanos (37%) que en caucásicos (12%) o hispanos (22%). El genotipo CC se asoció a respuestas virales más rápidas y supresión viral en todos los grupos étnicos. El valor predictivo del gen IL-28B es superior al del valor de carga viral VHC RNA pretratamiento, estadio de fibrosis, edad y

sexo y es más válido para el genotipo 1 que para el 2 y el 3.^{18,19} Si bien la genotipificación IL-28B es importante para predecir la respuesta al tratamiento, no existe suficiente información como para decidir si se administra tratamiento estándar (peginterferón + ribavirina) frente a un régimen que contenga boceprevir o telaprevir, aun en pacientes que tengan un genotipo favorable (CC), y tampoco debe ser utilizado como factor para decidir la duración del tratamiento.⁶

PARÁMETROS ACTUALES PARA GUIAR EL TRATAMIENTO CON LOS NUEVOS INHIBIDORES DE PROTEASA

Teniendo en cuenta los estudios mencionados, los parámetros de duración del tratamiento así como los niveles de carga viral utilizados para tomar decisiones en distintos momentos difieren significativamente entre los tratamientos con telaprevir y boceprevir (tablas 2 y 3).^{6,20}

RESUMEN Y RECOMENDACIONES FINALES

El tratamiento con boceprevir o telaprevir es favorable en pacientes con previa falla al tratamiento estándar con peginterferón y ribavirina, pues incrementa más de un 20% las posibilidades de RVS. Los más beneficiados con estos esquemas serán los pacientes con recurrencia previa. Aquellos que tuvieron respuestas parciales o nulas no tendrían las mismas probabilidades, aunque ciertamente está indicado ofrecerles los nuevos tratamientos.

En todo caso, si bien es verdad que el tratamiento se puede acortar para algunos pacientes de acuerdo con los niveles de carga viral obtenidos en distintos momentos, esto es válido para aquellos que tuvieron recurrencia o respuesta parcial al esquema previamente administrado, pero nunca para los respondedores nulos, que deberán completar siempre 48 semanas con cualquiera de los dos inhibidores de proteasa.⁶

Tabla 2. Terapia guiada por respuesta con telaprevir en pacientes con VHC genotipo 1 previamente tratados

Recurrencias previas	Tratamiento triple	Tratamiento dual	Duración total del tratamiento
VHC RNA	TVR + PegIFN/RBV	PegIFN/RBV	
No detectable en semanas 4 y 12	Primeras 12 semanas	12 semanas adicionales	24 semanas
Detectable (1000 UI/ml o menos) en semanas 4 y/o 12	Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas
Previos respondedores parciales o nulos			
VHC RNA	TVR + PegIFN/RBV	PegIFN/RBV	
Todos los pacientes respondedores parciales o nulos			
	Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas

Tabla 3. Terapia guiada por respuesta con boceprevir en pacientes con VHC genotipo 1 previamente tratados

VHC RNA semana 8	VHC RNA semana 12	VHC RNA semana 24	Acción
No detectable	<100 UI/ml	No detectable	Completar tratamiento triple hasta semana 36
Detectable	<100 UI/ml	No detectable	Completar tratamiento triple hasta semana 36, luego PR hasta completar 48 semanas
Detectable o no detectable	>100 UI/ml		Descontinuar todo tratamiento a la semana 12

PR = peginterferón + ribavirina

La European Medicines Agency (EMA), homóloga europea de la estadounidense Food and Drug Administration (FDA), difiere de las recomendaciones de la AASLD relativas a la duración del tratamiento en los pacientes retratados con boceprevir: ellos recomiendan que independientemente de la respuesta a la semana 8, los pacientes que han tenido falla previa al tratamiento deberán recibir 48 semanas de tratamiento, conformadas por una fase inicial (*lead in*) con peginterferón/ribavirina, seguida de boceprevir + interferón pegilado / ribavirina hasta la semana 36, y luego interferón pegilado / ribavirina por las siguientes 12 semanas.²¹

Otra categoría importante de pacientes dentro del grupo de no respondedores son los cirróticos, en quienes no se deberá aplicar los esquemas acortados (guiados por respuesta)

sino administrarles de todas maneras 48 semanas de tratamiento total con cualquiera de los dos inhibidores de proteasa.

Se debe discontinuar el tratamiento a todos los pacientes retratados con boceprevir y peginterferón/ribavirina que continúan teniendo VHC RNA detectable >100 UI/ml a la semana 12, por la alta probabilidad de resistencia a los antivirales. De igual modo y por el mismo motivo, debe discontinuarse el tratamiento a los pacientes retratados con telaprevir y peginterferón/ribavirina que continúan teniendo VHC RNA detectable >1000 UI/ml a la semana 12.⁶

Por último, los inhibidores de proteasa NS3 telaprevir y boceprevir no deben ser utilizados fuera de los esquemas mencionados y menos como monoterapia por la altísima probabilidad de resistencia viral a futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milliman, Inc. Consequences of HCV: Costs of a baby boomer epidemic, 2009. En: <http://www.milliman.com/expertise/healthcare/publications/rr/consequences-hepatitis-c-virus-RR05-15-09.php> [último acceso: 23 de enero de 2012].
2. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of HCV in the United States. *Liver Transpl* 2003;9(4):331-8.
3. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon Alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alpha/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-28.
4. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon - alfa 2b. *Ann Intern Med* 2009;150:528-40.
5. Ghany GM, Strader BD, Thomas LD, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
6. Ghany GM, Nelson DR, Strader BD, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(4):1433-44.
7. Kaiser S, Lutze B, Sauter B, et al. Retreatment of HCV genotype 1 relapse patients to peginterferon / ribavirin therapy with an extended treatment regimen of 72 weeks with consensus interferon/ribavirin versus peginterferon alfa/ribavirin. *Hepatology* 2007;46(4 suppl 1):819.
8. Bacon BR, Schiffman ML, Mendes F, et al. Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after nonresponse to pegylated interferon / ribavirin: direct results. *Hepatology* 2009;49:1838-46.
9. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.
10. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with and without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
11. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved a rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:106A.
12. Jacobson IM, McHutchison GJ, Dusheiko MG. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010;52:427A.
13. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
14. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
15. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa 2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376(9742):705-16.
16. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2010;54:1207-17.
17. Food and Drug Administration (FDA) <www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> [último acceso: 11 de febrero de 2011].
18. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in the genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9.
19. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, et al. An IL-28 polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139:821-7.
20. Khalid O, Bacon BR. Management of the treatment experienced patient with hepatitis C virus genotype 1: options and considerations. *Clin Liver Dis* 2011;15:573-83.
21. Victrelis [boceprevir]. European Medicines Agency. En: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp [último acceso: 22 de febrero de 2012].

⇐ MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE



SECCIÓN II

Hepatopatías autoinmunes, tóxicas y metabólicas

Enfermedad hepática grasa no alcohólica: epidemiología y pronóstico

ROBERTO V. LEÓN B., GUSTAVO A. RAMÍREZ G. ◀

INTRODUCCIÓN Y TERMINOLOGÍA

La esteatohepatitis no alcohólica se puede definir como un desorden hepático con características histológicas de enfermedad hepática inducida por alcohol, la cual ocurre en individuos que no tienen un consumo significativo de alcohol.¹

En 1980, Ludwig *et al.*² describieron esta entidad cuando encontraron pacientes que carecían de historia de consumo importante de alcohol, pero cuyas biopsias hepáticas mostraron hallazgos indistinguibles de aquellos descritos en la hepatitis alcohólica.

Se ha usado otros términos —como hepatitis pseudoalcohólica, hígado graso, esteatonecrosis y hepatitis diabética— para definir esta condición, pero esteatohepatitis no alcohólica sigue siendo el más popular.³ Sin embargo, la denominación enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la que ha ganado mayor aceptación debido al amplio espectro de daño histológico hepático, que comprende desde formas leves como la esteatosis simple, pasa por la esteatohepatitis y finaliza en formas avanzadas (fibrosis avanzada y cirrosis).⁴

Recientemente ha sido formulada una clasificación que hace énfasis en las variables clínico-patológicas de esta entidad,^{5,6} la que se detalla en la tabla 1.

Dentro del espectro de la EHGNA, solo la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) ha demostrado convincentemente tener un curso progresivo, con potencial evolución hacia la cirrosis hepática, hepatocarcinoma o falla hepática. En la actualidad, la EHGNA se reconoce como la manifestación hepática del síndrome metabólico, al igual que el de la diabetes mellitus (DM) tipo 2.⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Hoy se estima que entre el 10-24% de la población general sufre de sobrepeso u obesidad y cerca del 8% de DM tipo 2, entidades que en la mayoría de los casos se asocian al desarrollo de EHGNA.

En el 90% de los casos en los que han sido excluidas causas comunes como la hepatitis viral, la EHGNA es la causa más frecuente de hepatopatía crónica.⁸

El estudio de la epidemiología de la EHGNA es limitado debido a la carencia de marcadores no invasivos suficientemente sensibles y específicos para esta condición y, por supuesto, por el hecho de que la biopsia hepática no puede ser utilizada como prueba de despistaje rutinario.⁹ En este sentido, en estudios de tipo epidemiológico se ha usado los términos EHNA o EHGNA “presunta”, aunque

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)	Indica infiltración grasa hepática que excede el 5-10% del peso del hígado o 5-10% de hepatocitos con evidencia de esteatosis macrovesicular. Incluye la EHNA.
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	Es un tipo de EHGNA caracterizado por inflamación, balonamiento de hepatocitos, necroapoptosis y fibrosis, que usualmente se origina alrededor de las venas centrales y puede progresar a la cirrosis.
Hígado graso no EHNA (NNFL)	Infiltración grasa hepática no alcohólica con ausencia o inflamación mínima y sin fibrosis. Corresponde a términos como esteatosis simple.
EHGNA o EHNA primaria	Denota los típicos casos de EHGNA o EHNA asociados a obesidad central, hiperinsulinismo o DM tipo 2 en los cuales no existe otro factor etiológico.
EHGNA o EHNA secundaria	EHNA o EHGNA asociada a problema específico (no alcohólico) como droga o toxina.
Esteatohepatitis asociada a toxinas (TASH)	EHNA o EHGNA asociada a exposición a toxinas petroquímicas, cloruro de vinilo o ciertos medicamentos como metrotexate o tamoxifén.
EHNA o EHGNA “presunta”	Término utilizado en estudios epidemiológicos basado en la presencia de pruebas hepáticas anormales, serología viral negativa e hígado de aspecto hiperecogénico en estudios de imágenes.
Cirrosis criptogénica por EHGNA	Típicamente vista en pacientes con historia de obesidad y DM tipo 2. Histológicamente cursa con poca o ninguna esteatosis, pero sí con balonamiento hepatocítico y núcleos glicogenados.

desafortunadamente carecen de correlación con el grado de severidad histológica.⁵

En el mismo orden de ideas, las pruebas hepáticas pueden estar en rango normal en pacientes con EHGNA. Igualmente, los estudios de imágenes carecen de especificidad para cantidades mínimas de esteatosis (menor del 33% de los hepatocitos).⁹

Incidencia

Suzuki *et al.*¹⁰ realizaron un estudio de cohortes históricas usando datos de salud de rutina de trabajadores gubernamentales. Empleando los valores séricos de aminotransferasas como marcadores de EHGNA, encontraron una incidencia de 31 por 1000 personas/año. Un hallazgo de este estudio es que el aumento de peso precede al desarrollo de EHGNA y otras características del síndrome metabólico. Otro estudio japonés reveló una incidencia anual de aproximadamente 10%, siendo la presencia

de obesidad y de síndrome metabólico los factores predictivos más importantes en el desarrollo de EHGNA.¹¹

Prevalencia

La EHGNA es uno de los desórdenes hepáticos más comunes: puede llegar a ser responsable de hasta un 38% de los casos valorados.⁶

En Venezuela, la EHGNA, la EHNA o la EHGNA/EHNA “presunta” constituyen la principal etiología de enfermedad hepática. Son responsables del 37% de los casos, superando a la infección por los virus de la hepatitis B y C al igual que al consumo importante de alcohol.¹² Asimismo, se ha apreciado que el 65% de los casos de cirrosis criptogénica son secundarios a EHGNA dados los antecedentes de sobrepeso, presencia de DM tipo 2 o franco hiperinsulinismo.¹²

En Estados Unidos de Norteamérica, la prevalencia estimada de la EHGNA en la

población general varía entre 3 y 36,9%. En el Dallas Heart Study efectuado en 2012 en adultos, se evaluó la presencia de EHGNA mediante espectroscopía por resonancia magnética nuclear, encontrándose una tasa de prevalencia del 34%.¹⁵ Por su parte, el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) estimó la prevalencia de la EHGNA en 23% de la población general sobre la base del parámetro de elevación por causa desconocida de las aminotransferasas séricas.

En un estudio reciente, Lazo *et al.*¹⁵ encontraron una prevalencia general de EHGNA y EHNA en población adulta de Estados Unidos de Norteamérica de 16,4 y 3,1% respectivamente, comparada con participantes sin esteatosis hepática. Las variables más comúnmente asociadas a la presencia de EHGNA fueron: edad avanzada, sexo masculino, origen mexicano, bajo nivel educativo, sedentarismo, obesidad, valores anormales de circunferencia abdominal, DM, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e historia de enfermedad cardiovascular.

A pesar de la limitada información epidemiológica disponible, es posible afirmar que en Estados Unidos la EHGNA y la EHNA ocurren en ambos géneros y en todos los grupos etarios, incluyendo la población pediátrica, y que su prevalencia aumenta a medida que se avanza en edad.¹⁶

Igualmente, en ese país la prevalencia de la EHGNA es mayor en la población blanca de origen "hispano" en comparación con la población blanca "no hispana", diferencias que son independientes de factores de tipo demográfico y metabólico.¹⁶ De la misma manera, la EHGNA pareciera tener menor prevalencia en los afroamericanos comparados con la población blanca "hispana" o "no hispana",

diferencias que igualmente son independientes de variables como obesidad y resistencia a la insulina, lo que habla a favor de diferencias étnicas en la homeostasis lipídica.¹⁷

Recientemente, el Grupo Brasileiro para el Estudio de la EHGNA describió la prevalencia de esta entidad en Brasil.¹⁸ El estudio incluyó un total de 1280 pacientes. Se practicó biopsia hepática a 437 de estos, apreciándose esteatosis simple en 42%, EHNA en 58%, cirrosis en 15,4% y carcinoma hepatocelular en 0,7%. Igualmente, en la serie se encontró con frecuencia significativa factores asociados clásicamente a esta enfermedad (hiperlipidemia, sobrepeso, DM tipo 2, síndrome metabólico).

En Chile, Riquelme *et al.*¹⁹ determinaron la prevalencia de la EHGNA sobre la base de hallazgos ecográficos en 23% de 832 sujetos valorados. Los factores que demostraron estar independientemente asociados a la presencia de EHGNA en estos sujetos fueron: obesidad, resistencia insulínica, pruebas hepáticas anormales y niveles elevados de proteína C reactiva. Los autores postulan que este último parámetro podría ser útil en el despistaje de EHGNA en la población general.

Pérez *et al.*²⁰ realizaron un estudio en población colombiana joven (miembros de la fuerza aérea) con la finalidad de establecer la asociación entre EHGNA y resistencia a la insulina. Se evidenció EHGNA en el 26,6% de la población en estudio, reuniendo el 48,5% criterios para síndrome metabólico. De igual manera, encontraron como predictores independientes en el desarrollo de EHGNA el índice de masa corporal (IMC), la grasa visceral subcutánea y la hipertrigliceridemia.

Tagle *et al.*²¹ determinaron los hallazgos histológicos en biopsias hepáticas practicadas por vía percutánea o laparoscópica a una serie de 50 pacientes peruanos con sobrepeso u obesidad, encontrando alguna forma de EHGNA en el 80% de los casos (esteatosis simple en 18, EHNA en 22 y cirrosis en 10).

En un estudio del año 2005,^a Wanderlinder *et al.*¹² evaluaron en Venezuela a un total

a La información de este estudio ha sido actualizada, aunque aún no publicada, en marzo de 2012 con cifras obtenidas de la base de datos de las consultas de hepatología del Hospital Dr. Domingo Luciani (IVSS) y del Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela.

de 688 pacientes portadores de EHGNA/EHNA “presunta”. Se practicó biopsia hepática a 279 de ellos (40%), encontrándose fibrosis avanzada o cirrosis en el 20%. Las variables más fuertemente asociadas a fibrosis avanzada o cirrosis fueron: edad promedio mayor de 56 años, sexo femenino y presencia de DM tipo 2. Otras variables como el uso de tamoxifén en pacientes portadoras de cáncer de mama, infección por el virus de la hepatitis C y aumento en la relación AST/ALT se han asociado con mayor severidad histológica en pacientes venezolanos.²²⁻²⁴

FACTORES DE RIESGO

Obesidad: los pacientes obesos incrementan 4,6 veces las posibilidades de desarrollar EHGNA en comparación con las personas de peso adecuado.²⁵

En una recopilación de doce estudios que en total reunió a 1620 pacientes sometidos a cirugía bariátrica (IMC >35 kg/m²), la biopsia hepática reveló NAFL (esteatosis simple) en 85 a 90%, EHNA en 25 a 30% y cirrosis no esperada en 1 a 2%.²⁶ Finalmente, en una serie de pacientes obesos con pruebas hepáticas anormales, 30% mostró al menos fibrosis septal y 10% cirrosis.²⁷ Sin embargo, la relación entre obesidad y EHGNA está significativamente influenciada por el origen étnico y las características físicas del paciente.

La obesidad central en contraposición a la visceral es la que se asocia más fuertemente con EHGNA, de manera que la EHGNA ocasionalmente vista en pacientes catalogados como “no obesos” por tener un IMC normal, pueden cursar con obesidad central, la cual se correlaciona de manera importante con la presencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.^{28,29} En Venezuela, el 60% de los pacientes con EHGNA muestra sobrepeso u obesidad franca.¹²

Resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y diabetes hepatógena: en la amplia mayoría de los pacientes portadores de

EHGNA se puede documentar la resistencia a la insulina, donde la progresión a DM tipo 2 depende de la viabilidad de las células de los islotes pancreáticos.⁵ Se estima que hasta el 75% de los diabéticos presenta algún grado de infiltración grasa hepática. La existencia de DM tipo 2 en pacientes con EHGNA aumenta significativamente la prevalencia de cirrosis en algunas series: la lleva de 10% en no diabéticos a 25% en diabéticos^{30,31} y en otra serie venezolana, de 20% en no diabéticos a 54% en portadores de esta entidad.¹⁰

La diabetes hepatógena es un concepto frecuentemente mencionado en algunas publicaciones que alude al incremento en la aparición de esta condición en pacientes con cirrosis hepática debida a causas diferentes a la EHGNA.⁵ Fisiopatológicamente se ha postulado que los niveles de insulina sérica aumentan como consecuencia de la disminución en la depuración de la insulina (secundario a falla hepática) y de la presencia de *shunts* porto-sistémicos. La marcada hiperinsulinemia resultante llevaría a la inhibición del uso de glucosa a nivel muscular y a la insulino resistencia.³²

La tabla 2 aborda las semejanzas y diferencias entre la diabetes hepatógena y la observada en pacientes con EHGNA.

Síndrome metabólico: la esteatosis hepática y la obesidad central son considerados factores de riesgo independientes para síndrome metabólico.³³ Como mecanismo fisiopatológico subyace la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad hepática, muscular, pancreática y endotelial producida por el exceso de ácidos grasos libres provenientes tanto del tejido adiposo disfuncional como de fuentes exógenas.³⁴

Hasta el 7% de los portadores de síndrome metabólico puede tener elevaciones inexplicables en pruebas hepáticas atribuíbles a la EHGNA, aunque la información disponible acerca de la prevalencia tanto del síndrome metabólico como de EHGNA en la población general hace pensar que con

Tabla 2. Comparación entre diabetes hepatógena y diabetes en pacientes con EHGNA

	Diabetes hepatógena	EHGNA
Severidad enfermedad hepática	Cirrosis e hipertensión portal	Cualquier estadio (Metavir F0 a F4)
Histología	Depende de la etiología	NNFL (esteatosis simple) o EHNA
Etiología	Conocida (viral, autoinmune, etc.)	Criptogénica
Historia familiar de diabetes	Poco frecuente	Frecuente
Insulino-resistencia	Sí	Sí
Complicaciones vasculares	Raras	Frecuentes
Reversión posterior a trasplante hepático	Sí	No, incluso recurrencia

toda seguridad la prevalencia de EHGNA en portadores de síndrome metabólico debe ser mucho mayor.⁵

En pacientes venezolanos portadores de EHGNA (NNFL, EHNA y EHGNA/ EHNA “presunta”) se ha documentado la presencia de resistencia a la insulina en 90% de los no diabéticos.¹²

El síndrome metabólico es un cuadro sistémico cuya manifestación hepática es la EHGNA. Además, otras condiciones vinculadas a este síndrome (enfermedad cardiovascular, síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de ovarios poliquísticos) han demostrado una asociación independiente y clínicamente negativa con la presencia de EHGNA.

La enfermedad cardiovascular es más frecuente en pacientes con EHGNA que en la población general debido a que los factores de riesgo para ambas patologías son muy similares. En pacientes con EHGNA se reporta mayor prevalencia de aterosclerosis, grosor aumentado de la íntima de la arteria carótida, número incrementado de placas ateroscleróticas y presencia de marcadores de disfunción endotelial.³⁵ Curiosamente, se ha descrito un papel directo de la EHGNA en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular independientemente de componentes del síndrome metabólico y/o de

DM. Así, en estos pacientes se ha observado mayor prevalencia de enfermedad arterial macrovascular (coronaria, cerebro-vascular, vascular periférica) y microvascular (nefropatía, retinopatía).³⁵

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha asociado en diferentes estudios a enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina. En algunas series se ha demostrado que la severidad histológica de la EHGNA se podría correlacionar con la magnitud de la AOS.³⁵ Los síntomas como cansancio, somnolencia diurna y alteración del patrón del sueño comúnmente referidos por pacientes con EHGNA se deben, en buena medida, a la presencia de AOS.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), al igual que la EHGNA, se asocia fuertemente a resistencia a la insulina. Hasta un 30% de mujeres afectadas por el SOP demuestran tener pruebas hepáticas alteradas y aproximadamente un 42% son portadoras de EHGNA. Se plantea que la presencia de SOP podría relacionarse con una mayor severidad de la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA.³⁵

Hiperlipidemia: la prevalencia de EHGNA en personas portadoras de hiperlipidemias de distinto tipo es incierta. Un estudio basado en hallazgos en imágenes reveló que 66% de aquellos con hipertrigliceridemia

y 33% de aquellos con hipercolesterolemia tenían EHGNA,³⁶ aunque esta es probablemente una estimación muy baja ya que varias series han demostrado prevalencias de hiperlipemia de hasta 81% en pacientes con EHGNA.¹²

EHGNA en otras enfermedades hepáticas: la EHGNA puede coexistir e influenciar la historia natural de otras enfermedades hepáticas.^b

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se puede asociar a EHGNA en virtud de diferentes mecanismos, detallados en la figura 1. En estos pacientes se ha demostrado que factores de índole metabólica como la severidad de la esteatosis en la biopsia hepática inicial,^{38,39} la resistencia a la insulina,⁴⁰ la DM tipo 2⁴¹ y la obesidad⁴¹ están vinculados a la progresión acelerada de la enfermedad.

En pacientes venezolanos, la prevalencia de fibrosis avanzada o cirrosis por VHC es del orden del 28%, al igual que en pacientes con EHGNA. Cuando coexisten ambas patologías, la prevalencia de enfermedad hepática avanzada asciende a 38%.²²

La presencia de **hemocromatosis** oculta y/o sobrecarga de hierro se ha sugerido como factor asociado a progresión en personas afectadas con EHGNA,⁵ aunque el aumento en los niveles de ferritina en parte de estos pacientes se correlaciona a mayor severidad histológica.³⁵

La esteatosis hepática ha sido reconocida como potencial factor de progresión en **cirrosis biliar primaria** y **hepatitis autoinmune**. En esta última, la esteatosis en buena medida podría relacionarse al uso de esteroides o la ganancia de peso.⁵

Múltiples **drogas** se han vinculado a la génesis de la EHGNA o, en todo caso, a su exacerbación o progresión⁴² (más detalles en la tabla 3).

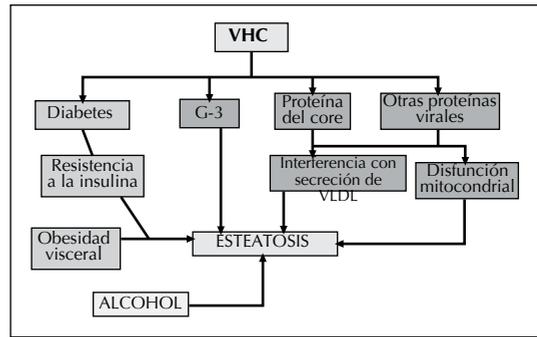


Figura 1. Fisiopatología de la EHGNA en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) (adaptado de Dev, Keyur y McHutchinson³⁷)

Una serie venezolana estableció el papel del tamoxifén (droga utilizada en pacientes con cáncer de mama) en la patogénesis de la EHGNA.²² El estudio formuló algunas observaciones interesantes: la EHGNA fue la causa más frecuente de hepatopatía en pacientes con cáncer de mama, presentando la mayoría con hepatopatía por dicha droga factores de riesgo conocidos para la EHGNA (obesidad, DM tipo 2, hiperinsulinismo e hiperlipidemia). El uso de tamoxifén se asoció a mayor grado de lesión histológica hepática cuando se comparó con biopsias obtenidas en pacientes con cáncer de mama que no usaban dicho fármaco. La recomendación final fue evitar la prescripción de tamoxifén o considerar con cuidado su uso en pacientes portadoras de cáncer de mama con factores de riesgo conocidos para EHGNA.²²

Misceláneos: otros factores de riesgo han sido involucrados en la aparición de EHGNA, a saber:

- **Tipo de dieta:** ricas en grasas saturadas, gaseosas (refrescos) y carnes y bajas en pescados (omega-3).³⁵
- **Eventual efecto protector del alcohol:** dado por mejoría de resistencia insulínica.³⁵
- **Genética:** los GWAS (*genome-wide association studies*) han identificado un polimorfismo de un único nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés) en el gen

^b Sobre el tema, consúltese el artículo de los doctores Juan Pablo Arancibia Poch y Javier Brahm Barril, p. 86.

Tabla 3. Drogas involucradas en la patogénesis de la EHGNA

Mecanismo	Drogas
Causan esteatosis directamente	Amiodarona, maleato de perhexilina, diethylaminoethoxyhexestrol (DH).
Exacerban EHGNA subyacente	Tamoxifén, corticosteroides, diethylstilbestrol, estrógenos
No probadas definitivamente	Calcio-antagonistas, ritonavir, indinavir, nevirapine

Fuente: adaptado de Stravitz y Sanyal⁴²

que codifica para la proteína PNPLA-3 (*patatin-like phospholipase 3*) o adiponutrin, el cual a su vez ha sido reconocido como un importante predictor de esteatosis en diferentes grupos étnicos.⁴²

- **Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** antes de la era TARGA (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad), el compromiso hepático en la infección por el VIH estaba relacionado principalmente a infecciones oportunistas y neoplasias (linfoma, sarcoma de Kaposi, etc.), siendo prácticamente irrelevantes problemas como la hepatitis viral o la EHGNA. A raíz del uso prácticamente universal de la TARGA en pacientes portadores del VIH, la EHGNA, al igual que las hepatitis virales, han cobrado gran importancia en estos pacientes.

La EHGNA es causa frecuente de elevación de las pruebas hepáticas en pacientes infectados con el VIH.⁴⁴ La coinfección con el VHC,^{37,45} la hepatotoxicidad directa de tipo mitocondrial producida por drogas inhibidoras de la transcriptasa reversa de tipo nucleósido, la presencia de DM tipo 2 y la lipodistrofia asociada a los inhibidores de proteasa,⁴⁶ son los factores responsables de la mayor severidad y progresión acelerada de la EHGNA en pacientes portadores del VIH.

La figura 2 ilustra de manera esquemática las complejas interrelaciones observadas en pacientes con EHGNA

que son portadores de la infección por el VIH.

PRONÓSTICO

La biopsia hepática es considerada como el estándar de oro en el diagnóstico, estadiaje y pronóstico de la EHGNA, aunque en la práctica cotidiana su realización es usualmente diferida. Mientras, se inician medidas terapéuticas relacionadas con el cambio del estilo de vida (dieta, ejercicio, reducción de peso) y farmacológicas, dirigidas a mejorar la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia.

Se ha utilizado una serie de marcadores clínicos y de laboratorio para predecir la severidad histológica y decidir, por tanto, la necesidad de practicar la biopsia hepática. Destacan, entre otros: edad mayor de 45 años; IMC > 30 kg/m²; DM tipo 2; severidad de la apnea obstructiva del sueño; relación AST/ALT > 1; hiperferritinemia y positividad de autoanticuerpos.³⁵

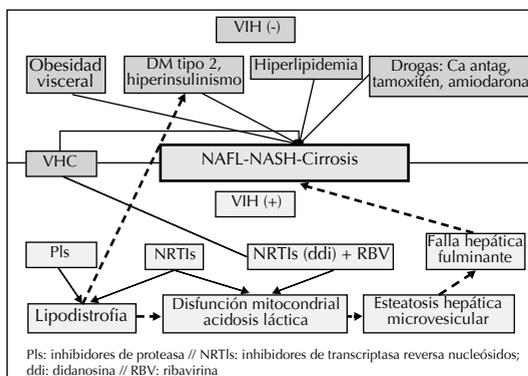


Figura 2. Interrelaciones observadas en pacientes con EHGNA que son portadores de infección por el VIH

De la misma manera, se ha diseñado algunos sistemas de puntaje que permiten predecir la severidad del daño hepático en pacientes con EHGNA, principalmente el estadio de fibrosis. Sobresalen, entre ellos, el NAFLD Fibrosis Score, que combina el IMC, la presencia de DM, la relación AST/ALT, el conteo plaquetario y los niveles de albúmina; y el European Liver Fibrosis Panel.³⁵

Los autores del capítulo practicamos biopsia hepática en casos de EHGNA/EHNA “presunta” en las siguientes circunstancias: edad mayor de 50 a 55 años, relación AST/ALT >1 en ausencia de consumo significativo de alcohol, presencia de DM tipo 2 y falta de respuesta a tratamiento (cambios en estilo de vida y fármacos).

El pronóstico de la EHGNA se puede dividir en aquel relacionado con las complicaciones del desorden metabólico subyacente (cardiovasculares fundamentalmente) y el relacionado con la progresión a cirrosis, falla hepática y hepatocarcinoma.

Con base en los resultados de cuatro estudios de cohortes,⁴⁷⁻⁵⁰ la mortalidad global desde el momento del diagnóstico inicial hasta diez-quince años después fue del 10 al 12%, siendo significativamente mayor para pacientes con EHNA en comparación a NNFL (esteatosis simple). En el mismo lapso, el riesgo de desarrollar cirrosis descompensada fue de 5 a 10% y de 1 a 2% para carcinoma hepatocelular. Las causas de muerte en pacientes portadores de EHGNA de estas cuatro series fueron: enfermedad arterial coronaria (10%), malignidad extrahepática (5%) y relacionada a complicaciones de cirrosis (2%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diehl AM. An update on nonalcoholic steatohepatitis. *AGA postgraduate course*;2000:63-76.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-8.
- Neuschwander-Tetri BA, Bacon B. Management of chronic liver disease. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996;80(5):1147-62.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
- Caldwell SH, Argo CK, Al Ossaimi AMS. Non-alcoholic fatty liver disease. En: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrel MF, Schiff's Diseases of the Liver, cap. 32. John Wiley & Sons Ltd.; 2012.
- Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:511-31.
- Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009;13:249-26.
- Angulo P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
- Ong, J, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2005;9:617-34.
- Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology* 2005;41(1):64-71.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143(10):722-8.
- Wanderlinder J, León R, et al. Enfermedad hepática grasa no-alcohólica en pacientes venezolanos. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(suppl 2):AO-05.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960-7.
- Lazo M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
- Mishra P, Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease. En: Younossi ZM. Practical Management of Liver Diseases, cap. 5. Cambridge University Press; 2008.

17. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med* 2010;103:71-83.
18. Cotrim HP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil, clinical and histological profile. *Annals of Hepatology* 2011;10(1):33-7.
19. Riquelme, A., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver International* 2009;29:82-8.
20. Pérez M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young Hispanic population. *Preventive Medicine* 2011;52(2):174-7.
21. Tagle AM, Poggi ML, Ferrari GM. Clinical, biochemical and hepatic histological findings in overweight and obese Peruvian adults: first national prospective study. *Rev Gastroenterol Peru* 2008;28(4):323-31.
22. León R, et al. Enfermedad hepática grasa no-alcohólica en pacientes portadores de cáncer de mama: efectos del tamoxifén. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(suppl 2):AO-06.
23. León R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C virus infection. Effects of antiviral therapy. *Liver International* 2004;24(suppl 4):179.
24. Santos L, Molina EG, León R, et al. AST/ALT ratio is the most important independent predictor of severe hepatic fibrosis in hispanic and caucasian patients with nonalcoholic steatohepatitis. Póster presentado en la Digestive Disease Week (póster 2765). Atlanta, GA, mayo de 2001.
25. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
26. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-6.
27. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
28. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-8.
29. Omagari KH, Kadokawa Y, Masuda J, et al. Fatty liver in nonalcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1089-105.
30. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.
31. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Non alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
32. Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR. *Comprehensive Clinical Hepatology*, 2da. edición. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2006.
33. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, et al. Visceral and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1065-71.
34. Cusi K. American Association for the Study of Liver Disease Postgraduate Course, 2008.
35. Wilfred NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48:S104-S12.
36. Assy N, Kaita K, Mymn D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929-34.
37. Dev A, Keyur P, McHutchinson JG. Hepatitis C and steatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:881-92.
38. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis and fibrosis progression in hepatitis C. *Gut* 2003;52(2):288-92.
39. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001;46(8):1677-85.
40. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003;125(6):1695-704.
41. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;36(3):729-36.
42. Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003;(7):435-51.
43. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility

- to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5.
44. Ingiliz P, Valantin MA, Duvivier C, et al. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. *Hepatology* 2009;49(2):436-42.
 45. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfect-ed patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
 46. Herranz P, De Lucas R, Pérez-España L, Mayor M. Lipodystrophy syndromes. *Dermatol Clin* 2008;26:569-78.
 47. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
 48. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
 49. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49(4):608-12.
 50. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-8.

⇐ROBERTO V. LEÓN B.,

⇐GUSTAVO A. RAMÍREZ G.



Tratamiento del hígado graso no alcohólico

NAHUM MÉNDEZ-SÁNCHEZ, LUIS D. CARRILLO-CÓRDOVA, NORBERTO C. CHÁVEZ-TAPIA, MISAEL URIBE ◀

LA ENFERMEDAD de hígado graso no alcohólico (EHGNA) incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes y complicaciones hepáticas, y es una causa frecuente de morbimortalidad a nivel mundial.

El tratamiento de la EHGNA se puede abordar por distintas vías, dirigidas a los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Así, se ha sugerido el tratamiento conservador, el

farmacológico y el quirúrgico (tabla 1). Asimismo, existen varios objetivos a tener en cuenta cuando se quiere abordar de manera integral la EHGNA, entre ellos: la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, el estrés oxidativo, la citocinas pro inflamatorias y, finalmente, la apoptosis (tabla 2).

El presente artículo se ocupa de las evidencias de las diversas herramientas terapéuticas con las que se cuenta hoy para el manejo de la EHGNA.

Tabla 1. Tres grupos de tratamientos disponibles para la EHGNA y fármacos específicos para abordarla

Conservador	Farmacológico	Quirúrgico
Dieta hipocalórica no >1400 KCal	Sensibilizadores de insulina: Tiazolidinedionas Metformina Meglitinidas	Cirugía bariátrica 2B
Ejercicio	Antioxidantes: Vitamina E Betaína N-acetilcisteína	
	Hipolipemiantes: Estatinas Fibratos Ácidos grasos Ω-3	
	Anti-TNF alfa: Pentoxifilina	
	Antihipertensivos	
	Acidourosesoxícólico	

Tabla 2. Objetivos del tratamiento de la EHGNA y sus blancos específicos

Objetivo	Obesidad	Resistencia a la insulina	Dislipidemia	Estrés oxidativo	Citocinas proinflamatorias	Apoptosis
Tratamiento	Dieta	Tiazolidinedionas Meglitinidas	Estatinas	Vitamina E	Pentoxifilina	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
	Ejercicio	Metformina	Fibratos	Betaína		Incretinas
	Orlistat		Ácidos grasos no saturados	N-acetilcisteína		
	Sibutramina					

TRATAMIENTO CONSERVADOR

Pérdida de peso

Existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestran el beneficio de la pérdida de peso en la EHGNA. Según lo observado, una pérdida de peso corporal de $\geq 5\%$ muestra una mejoría en la esteatosis hepática, mientras que si esta es de $\geq 7\%$ se aprecia mejoría en el IAE (índice de actividad de esteatohepatitis no alcohólica - EHNA); la fibrosis no ha presentado mejoría.¹⁻⁸ Una desventaja de esta medida es que solo el 50% de los pacientes logró una pérdida de peso corporal $>7\%$.^{3,5} Una pérdida de peso $>10\%$ no ha demostrado incrementar la mejoría sobre la enfermedad. Finalmente, la pérdida de peso mejora diversos parámetros, como la glucosa en ayuno, la tolerancia a la glucosa, la adiponectina y los valores de lípidos en suero.^{7,8}

Ejercicio físico

Se ha sugerido que la actividad física reducida está asociada a la presencia y gravedad de la EHGNA, lo que se atribuye a diversos mecanismos: oxidación reducida de ácidos grasos mediada principalmente por la cinasa de proteína activada por monofosfato en hígado; incremento en la lipogénesis hepática posprandial; aumento en el depósito de grasa visceral, y elevación del flujo hepático de adipocinas proinflamatorias.⁹⁻¹² El ejercicio aeróbico mejora la esteatosis e interviene de manera positiva en estos parámetros. De

acuerdo con las imágenes de la resonancia magnética, la EHGNA y los niveles de AST mejoran tras la realización de ejercicio aeróbico, no habiéndose mostrado mejoría de la esteatosis a nivel histológico.^{8,13-15}

Composición de la dieta

Las dietas hipocalóricas bajas en grasa y carbohidratos han mostrado mejoría en quienes padecen de EHGNA, reduciendo los valores de esteatosis hepática y de ALT.¹⁶⁻¹⁸ Además de esto, se documentó mejoría en la función de las células B del páncreas, disminución de triglicéridos séricos, de la hipertensión arterial y la proteína C reactiva, y elevación de adiponectina.

En las dietas hipocalóricas con restricción de carbohidratos se observa mayor reducción de los niveles de triglicéridos y mejoría en la resistencia a la insulina.¹⁷ Por otro lado, las dietas hipocalóricas con restricción de lípidos muestran mayor mejoría en los parámetros de colesterol LDL y HDL.¹⁸

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Resistencia a la insulina

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas producen mejoría histológica en la esteatosis hepática.¹⁹⁻²⁷ Un reciente metaanálisis demostró que las tiazolidinedionas (n=169) fueron significativamente superiores al placebo (n=165) en

la mejora de la balonización (*ballooning*) hepática, la inflamación lobar y la esteatosis, con un OR combinado de 2,11 (95% IC, 1,33-3,36), 2,58 (95% IC, 1,68-3,97) y 3,39 (95% CI, 2,19-5,25) respectivamente. La mejoría en la necrosis e inflamación también fue evidente (n=58) frente al placebo (n=52), siendo también estadísticamente significativa (OR 6,52, [95% IC 3,03-14,06]), pero sin mejoría significativa de la fibrosis. Cuando la pioglitazona (n=137) fue analizada sola, la mejoría de la fibrosis (n=137) frente al placebo (n=134) (OR 1,68 [95% CI, 1,02-2,77]) fue estadísticamente significativa, sin embargo, el número de estudios es aún limitado.²⁵ Se observa una mejoría importante en los valores de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol HDL, proteína C reactiva y adiponectina. La resistencia a la insulina hepática, muscular y de los adipocitos también muestra mejoría.^{25,27} La combinación de metformina con tiazolidinedionas no mostró mejoría histológica ni en las aminotransferasas comparada con las tiazolidinedionas solas (esteatosis, P=0,137; inflamación hepatocelular, P=0,320; fibrosis, P=0,229). En los dos grupos se vio una mejoría en la esteatosis, inflamación hepatocelular, degeneración balonoide y fibrosis (P≤0,001). Las aminotransferasas séricas mejoraron en los tres grupos (P=NS).²⁷ Tras un año de suspender el tratamiento con tiazolidinedionas, los valores regresan al estado previo del inicio del tratamiento.²⁵

Metformina

La metformina es un fármaco con propiedades anorexigénicas y reductoras de peso. Disminuye la absorción intestinal de carbohidratos, la resistencia periférica a la insulina y mejora la oxidación de lípidos y carbohidratos.²²

La evidencia actual es contradictoria. Existen muchos ensayos clínicos que analizan el uso de metformina como tratamiento de la

EHGNA.²⁸⁻³⁵ Solo tres han encontrado mejoría histológica (índice de actividad de NASH) y en las aminotransferasas (P<0,01),²⁸ con reducción de estas en el 56% de los casos (OR, 3,11; 95% IC, 1,56-6,20; p=0,001),²⁹ y disminución de la esteatosis y fibrosis a nivel histológico (P<0,05), pero sin mejoría en la inflamación.³² El resto no ha hallado mejoría. Sin embargo, este fármaco ha mostrado reducción de peso corporal (p<0,001), de niveles séricos de colesterol (p=0,004), de colesterol LDL (p<0,001), de glucosa (p=0,032) y de HbA1c (p=0,020).³⁰ Actualmente no se cuenta con un tratamiento específico para la EHGNA y ningún fármaco ha mostrado ser superior a los cambios en el estilo de vida. La evidencia muestra a la metformina como un fármaco importante en la mejoría de las alteraciones metabólicas relacionadas con la EHGNA. Por esta razón, y por su ampliamente reconocido perfil de seguridad, la metformina sigue siendo un fármaco prometedor en el tratamiento de la EHGNA, en especial en pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico.³⁶

Dislipidemia

Estatinas

Recientemente se ha probado que el uso de estatinas es seguro en la EHGNA. Si bien pueden empeorar la resistencia a la insulina, dado su gran beneficio cardiovascular este efecto colateral se puede obviar.³⁷⁻³⁹ Han demostrado una disminución en los valores de ALT y mejoría de la esteatosis diagnosticada con estudios de imagen. El ensayo clínico aleatorizado de St. Francis Heart mostró que tras la administración de cuatro meses de atorvastatina hay un beneficio de 70% frente a 34% del placebo (OR=0,29, P<0,001).⁴⁰ Sin embargo, un ensayo clínico publicado en 2009 no reveló cambios histológicos ni en los niveles de aminotransferasas.⁴¹ Las estatinas mejoran el colesterol LDL, HDL y los triglicéridos. Asimismo, se ha documentado que el uso de estatinas en

pacientes con EHGNA reduce en un 68% el riesgo de enfermedad cardiovascular.^{39,41}

Ezetimibe

Existe evidencia que prueba que el acúmulo mitocondrial de colesterol no esterificado induce apoptosis de hepatocitos, daño hepático y desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).⁴¹⁻⁴⁶ El ezetimibe ha mostrado ser benéfico en el tratamiento de la EHGNA.^{47,48} En un estudio, se dio tratamiento a largo plazo (24 meses) con ezetimibe a 45 pacientes con EHGNA diagnosticada por biopsia hepática. El fármaco mejoró significativamente el área de grasa ($155,9 \pm 38,9$ frente a $146,5 \pm 34,8$ cm², $P < 0,05$), la insulina en ayunas ($10,9 \pm 5,6$ frente a $9,4 \pm 5,1$ IU/l, $P < 0,05$), el HOMA ($3,04 \pm 1,17$ frente a $2,62 \pm 1,24$, $P < 0,05$), la concentración de triglicéridos (de 168 ± 94 a 138 ± 88 mg/dl, $P < 0,05$), el colesterol total (228 ± 44 frente a 194 ± 36 mg/dl, $P < 0,01$) y el C-LDL (136 ± 33 frente a 114 ± 31 mg/dl, $P < 0,05$). También disminuyó de manera significativa las aminotransferasas (ALT, 62 ± 25 frente a 49 ± 23 IU/l, $P < 0,01$), los niveles de proteína C-reactiva (883 ± 408 frente a 685 ± 377 µg/l, $P < 0,05$), el grado de esteatosis histológica ($P = 0,0003$), el grado de inflamación y necrosis ($P = 0,0456$), la balonización ($P = 0,0253$) y el índice de actividad de NASH ($P = 0,0007$).⁴⁹ Asimismo, muestra una reducción en la hemoglobina glicosilada.⁶⁴

Ácidos grasos poliinsaturados n3 (DHA)

Mejoran los valores de la ALT y la esteatosis diagnosticada con resonancia magnética o ultrasonido.⁵⁰⁻⁵² La esteatosis hepática mejoró tras el tratamiento con DHA 250 mg/día (OR=0,01, 95% CI 0,002-0,11, $P < 0,001$) y DHA 500 mg/día (OR=0,04, 95% IC 0,002-0,46, $P = 0,01$) comparado con placebo.⁵ También se observa mejoría en el colesterol HDL y en los triglicéridos.

Fibratos

Los fibratos no tienen efecto sobre la ALT, la esteatosis radiológica o en la histología hepática.^{54,55} A nivel sérico, muestran una importante disminución de los triglicéridos y un aumento del colesterol HDL.

Apoptosis

Anti TNF-α

Los pacientes tratados con pentoxifilina mostraron una disminución significativa de AST ($n = 37$, $P = 0,01$) y de ALT ($n = 50$, $P = 0,03$), pero sin efecto significativo en IL-6 ($n = 36$, $P = 0,33$) y TNF-α ($n = 68$, $P = 0,26$) comparado con placebo. La mejoría histológica ha sido reportada en dos ensayos clínicos y solo en uno la mejora de la fibrosis.⁵⁶⁻⁵⁹

Bloqueadores de los receptores de angiotensina

Se ha demostrado mejoría de la esteatosis y la esteatohepatitis a nivel radiológico e histológico.^{60,61} Se observa disminución de los valores de ALT ($49,48 \pm 1,16$ IU/l frente a $6765 \pm 2,01$ IU/l, $P < 0,001$). El puntaje NAS también mostró mejoría ($5,89 \pm 0,14$ frente a $4,96 \pm 0,14$, $P < 0,01$). El telmisartan mejoró la esteatosis, la necroinflamación, la fibrosis y los triglicéridos, siendo superior a valsartan.⁶¹

Otros

Antagonistas del receptor de endocannabinoides

El antagonista del receptor de endocannabinoides, rimonabant, es experimentalmente antagonista del apetito, el consumo calórico, la litogénesis y la fibrogénesis hepática. Un ensayo clínico mostró una reversión de la esteatosis hepática medida por tomografía en un 48% frente a placebo de 19% ($P = 0,03$), así como la mejora de todos los parámetros cardiometabólicos a nivel sérico. Los efectos adversos son muy comunes (RR 1,35; 95%

CI 1,17-1,56): psiquiátricos (RR 2,35; 95% CI 1,66-3,34) y del sistema nervioso central (RR 2,35; 95% CI 1,49-3,70), además de una tasa importante de abandono del tratamiento (RR 1,79; 95% CI 1,35-2,38), lo que ha conducido a suspender su uso.⁶²

Ácido ursodesoxicólico

El uso del ácido ursodesoxicólico mostró disminución de los niveles de aminotransferasas (ALT = $81,2 \pm 9,7$, $44,8 \pm 7,7$, $48,1 \pm 7,7$ y $52,2 \pm 6,3$ IU/l) al comienzo y después del primer, segundo y tercer mes de tratamiento (N=14, P<0,05). Para el grupo placebo los valores de ALT fueron: $66,4 \pm 9,8$, $54,5 \pm 7,6$ y $43,7 \pm 5$ IU/l. No se ha demostrado beneficios a nivel histológico.⁶³⁻⁶⁵

Ácidos biliares semi-sintéticos

Los ácidos biliares son importantes moléculas de señalización con efectos genómicos y no genómicos por medio de la activación de TGR5, que disminuye la obesidad inducida por dieta, y el receptor nuclear farnenoide X, que controla la litogénesis, el metabolismo de VLDL, la gluconeogénesis, la síntesis de glucógeno y la sensibilidad a la insulina. También cuenta con propiedades antiinflamatorias y antifibrogénicas.^{66,67}

El agonista de los ácidos biliares Int-747 ha mostrado disminuir los marcadores séricos de fibrosis hepática, mejorar la resistencia a la insulina y provocar pérdida de peso.⁶⁸ No existen ensayos clínicos que demuestren el uso de estos ácidos biliares como tratamiento para la EHGNA.

Antioxidantes (vitamina E)

El antioxidante que ha probado ser beneficioso en el tratamiento de la EHGNA es la vitamina E. Los primeros estudios piloto arrojaron resultados discrepantes. Lavine⁶⁹ trató con 400-1200 UI de vitamina E a 11 niños con diagnóstico de EHGNA, los siguió

durante diez meses y demostró una disminución en los niveles de aminotransferasas séricas. Harrison *et al.*⁷⁰ evaluaron a 49 pacientes con diagnóstico de EHNA por medio de biopsia hepática y los trataron con 1000 mg/día. Tras seis meses de tratamiento hubo mejoría a nivel histológico de la esteatosis, la inflamación y la fibrosis. Vajro *et al.*,⁷¹ en un estudio aleatorizado con 28 niños con diagnóstico de EHGNA tratados con 400 mg/día por dos meses y 100 mg/día por tres meses, no demostraron ningún beneficio con el tratamiento con vitamina E. Kugelmas *et al.*⁷² estudiaron a 16 pacientes con diagnóstico histopatológico de EHGNA y los trataron con 800 UI/día, pero tampoco encontraron ningún beneficio.

Recientemente se han realizado dos estudios clínicos aleatorizados multicéntricos con biopsias hepáticas al final del tratamiento. El estudio con pacientes pediátricos con EHGNA confirmada por histología realizado por Lavine *et al.*⁷³ administró vitamina E 800 UI/día (58 pacientes), metformina 500 mg 2 veces al día (57 pacientes) o placebo (58 pacientes) por 96 semanas. Si bien la vitamina E mejoró el puntaje NAS en comparación con el placebo en aquellos que tenían EHNA basal, no hubo diferencia significativa entre la vitamina E, la metformina y el placebo en lo que respecta a la fibrosis o los puntajes de inflamación lobular o portal. Sanyal *et al.*⁷⁴ trataron a 84 pacientes con HGNA administrándoles la misma dosis durante 96 días, mostrando una mejoría significativa de la EHGNA, una mejora en los niveles de aminotransferasas, disminución de la esteatosis e inflamación hepáticas, pero sin efecto sobre la fibrosis. Sin embargo, los cambios histológicos fueron observados en solo 43% de los pacientes, la resolución de la inflamación se presentó en 63% de los casos y nunca se observó mejoría de la fibrosis. No hubo reducción de la inflamación portal, un signo que habla de la progresión de la enfermedad. No obstante, la información existente sobre la vitamina E parece indicar que esta

es útil en estadios iniciales de la enfermedad al mejorar los valores de las aminotransferasas y modificar un poco la histología. Pero su incapacidad para revertir la inflamación portal o mejorar la fibrosis hacen que el tratamiento únicamente con vitamina E no sea suficiente para la EHGNA.⁷⁵⁻⁷⁷ De todas maneras, se sugiere tener especial cuidado con los efectos carcinogénicos de la vitamina E.⁷⁷

CIRUGÍA BARIÁTRICA

El uso de la cirugía bariátrica (banda gástrica, bypass gástrico o derivación biliaropancreática) demuestra una mejoría importante en la esteatosis, la esteatohepatitis y la fibrosis, así como la completa resolución de la EHGNA.⁷⁹ Un metaanálisis revisó un total de 766 biopsias hepáticas en pacientes que habían tenido una disminución de su IMC de 19,11 a 41,76% después de someterse a

cirugía bariátrica: 91% mostró mejoría o resolución de la esteatosis, 81,3% de la esteatohepatitis y 65,6% de la fibrosis, con una resolución completa de la EHGNA del 69,5%.⁸⁰

Sin embargo, un metaanálisis concluyó que hacen falta más ensayos clínicos aleatorizados con un número adecuado de pacientes para mostrar los beneficios o daños de la cirugía bariátrica como estrategia terapéutica para pacientes con EHGNA.⁸¹

Actualmente está bien establecida la relación de la diabetes con el aumento de la prevalencia de la EHGNA.⁸²⁻⁸⁴ Un ensayo clínico aleatorizado monitorizó el control glucémico en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (con una hemoglobina glucosilada de $9,2 \pm 1,5\%$) divididos en tres grupos: en tratamiento médico, sometidos a cirugía de bypass gástrico y a gastrectomía en manga. El control glucémico mejoró en los tres grupos, con una hemoglobina

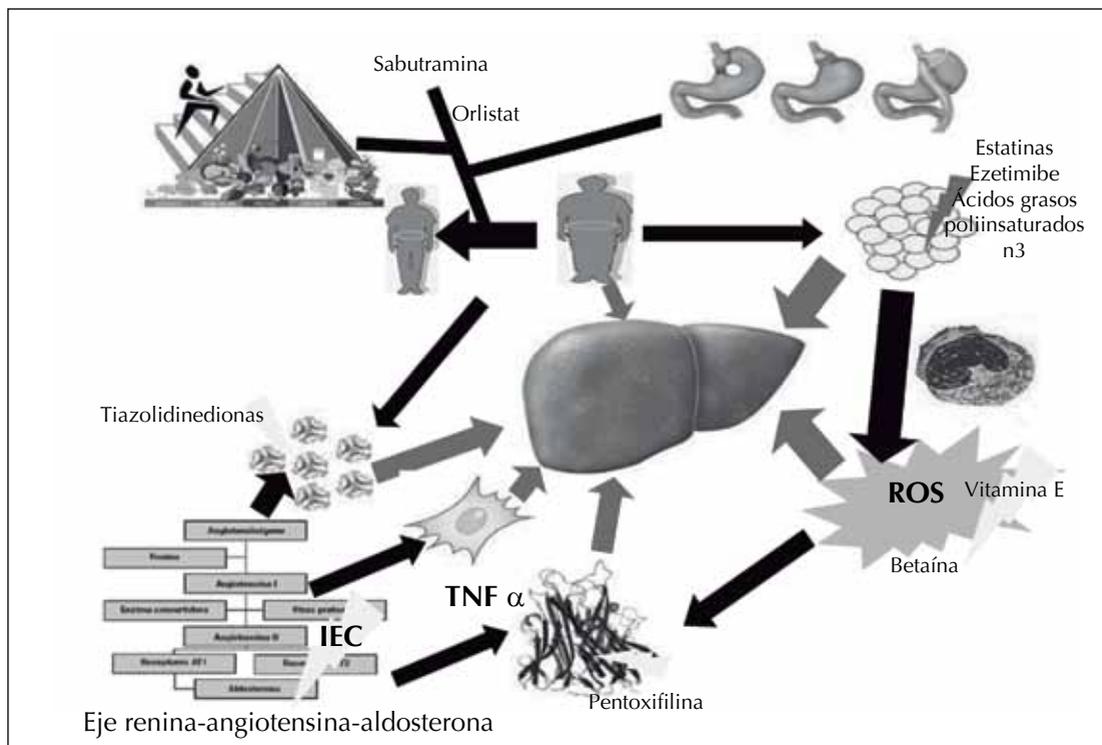


Figura 1. Vías para el tratamiento integral de la EHGNA

glucosilada media a los doce meses de $7,5 \pm 1,8\%$ en el grupo de tratamiento médico, $6,4 \pm 0,9\%$ para el bypass y $6,6 \pm 1,0\%$ en la gastrectomía en manga. Concluyeron que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada, doce meses de terapia médica asociada a cirugía bariátrica alcanzan mayores metas de control de la glucosa que el tratamiento médico solo.⁸⁵

CONCLUSIÓN

La piedra angular para el tratamiento de la EHGNA es la pérdida de peso alcanzada con dietas hipocalóricas. El ejercicio físico de intensidad moderada a severa debe ser recomendado al paciente ya que mejora la esteatosis hepática y el perfil de riesgo cardiometabólico. En pacientes con EHGNA que no responden al tratamiento conservador, debe considerarse el tratamiento farmacológico. Actualmente no se puede recomendar un tratamiento específico. Dentro de los fármacos que han sido probados, los que han mostrado una mejoría significativa son: tiazolidinedionas, estatinas, PUFA, antioxidantes y metformina. Las tiazolidinedionas son las que muestran mayor evidencia como fármaco de elección para el tratamiento de esta enfermedad (figura 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38(2):413-9.
2. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):639-44.
3. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2156-63.
4. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(12):2162-8.
5. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(1):121-9.
6. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48(1):119-28.
7. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49(1):80-6.
8. Hayward CS, Lockwood J, Williams CD, Cole RE, Torres DM, Harrison SA. Lifestyle modification and NAFLD: a prospective randomized trial. *Hepatology* 2010;52(S4):622A.
9. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):460-8.
10. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragoogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30(3):683-8.
11. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48(6):1791-8.
12. Rabol R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(33):13705-9.
13. Bonekamp S, Barone BB, Clark J, Stewart KJ. The effects of an exercise training intervention on hepatic steatosis. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):806A.

14. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50(4):1105-12.
15. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50(1):68-76.
16. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136(5):1552-60.
17. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53(5):1504-14.
18. De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp* 2010;25(5):730-5.
19. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(12):1107-15.
20. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355(22):2297-307.
21. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(4):1176-84.
22. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135(1):100-10.
23. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(2):200-8.
24. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362(18):1675-85.
25. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):66-75.
26. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(8):2169-76.
27. Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, Williams CD, Ward JA, Harrison SA. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology* 2011;54(5):1631-9.
28. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(2):172-82.
29. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(1):23-8.
30. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1082-90.
31. Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2(3):157-63.
32. De Oliveira CP, Stefano JT, de Siqueira ER, Silva LS, de Campos Mazo DF, Lima VM, et al. Combination of N-acetylcysteine and

- metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2008;38(2):159-65.
33. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009;46(2):113-8.
 34. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, De Siena M, Abenavoli S, Gulletta E, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Londres)*. 2010;34(8):1255-64.
 35. Tock L, Damaso AR, De Piano A, Carnier J, Sanches PL, Lederman HM, et al. Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *J Obes* 2010;2010:831901.
 36. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:716404.
 37. Sofer E, Boaz M, Matas Z, Mashavi M, Shargorodsky M. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2011;60(9):1278-84.
 38. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
 39. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin* 2006;22(5):873-83.
 40. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(1):71-7.
 41. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(10):990-4.
 42. Wouters K, Van Gorp PJ, Bieghs V, Gijbels MJ, Duimel H, Lutjohann D, et al. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48(2):474-86.
 43. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(4):471-7.
 44. Enjoji M, Nakamuta M. Is the control of dietary cholesterol intake sufficiently effective to ameliorate nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2010;16(7):800-3.
 45. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H, Jr., van Heek M, et al. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 2008;584(1):118-24.
 46. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;51(3):548-56.
 47. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007;581(29):5664-70.
 48. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010;33(5):1134-9.
 49. Takeshita Y, Takamura T, Kita Y, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:S346.
 50. Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3842-8.
 51. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(3):194-9.
 52. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids

- from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008;14(41):6395-400.
53. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Rise P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011;96(4):350-3.
 54. Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM, Magkos F, McCrea J, Patterson BW, et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2727-35.
 55. Georgescu EF, Ionescu R, Georgescu M, et al. Angiotensinreceptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertensionassociated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(8):942-54.
 56. Després JP, Ross R, Boka G, Alméras N, Lemieux I. Effect of rimonabant on the high-triglyceride / low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat. TheADAGIO-Lipids Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(3):416-23.
 57. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52(1):79-104.
 58. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2011;10:49.
 59. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011;10(3):277-86.
 60. Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM, Makos F, McCrea J, Patterson BW, et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2727-35.
 61. Georgescu EF, Ionescu R, Georgescu M, et al. Angiotensinreceptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertensionassociated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(8):942-54.
 62. Chávez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Bedogni G, Croce LS, Masutti F, Tiribelli C. Systematic review and meta-analysis on the adverse events of rimonabant treatment: considerations for its potential use in hepatology. *BMC Gastroenterol* 2009;9:75.
 63. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, López R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54(5):1610-9.
 64. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shiguetoka D, Parise ER. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(6):723-9.
 65. Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol* 2004;3(3):108-12.
 66. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1537-43.
 67. Musso G, Gambino R, Cassader M. Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Rev Med* 2010;61:375-92.
 68. Knop FK. Bile-induced secretion of glucagon-like peptide-1: pathophysiological implications in type 2 diabetes? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299(1):E10-3.
 69. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136(6):734-8.
 70. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2485-90.
 71. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(1):48-55.
 72. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot

- study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38(2):413-9.
73. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Chalasani NP, et al. Vitamin E, metformin or placebo for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Hepatology* 2010;52(4) (Suppl):374A-375A.
 74. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med* 2010;362(18):1675-85.
 75. Mouzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(6):457-67.
 76. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009;50(6):1818-26.
 77. Adinolfi LE, Restivo L. Does vitamin E cure nonalcoholic steatohepatitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(2):147-50.
 78. Ledesma MC, Jung-Hynes B, Schmit TL, Kumar R, Mukhtar H, Ahmad N. Selenium and vitamin E for prostate cancer: post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status. *Mol Med* 2011;17(1-2):134-43.
 79. Stephen S, Baranova A, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease and bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6(2):163-71.
 80. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1396-402.
 81. Chávez-Tapia NC, Téllez-Ávila FI, Barrientos-Gutiérrez T, Méndez-Sánchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD007340.
 82. Ortiz-López C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012;35(4):873-8.
 83. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A. Non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: pathogenesis and treatment options. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10(2):162-72.
 84. Chang CY. Understanding the relationship between PNPLA3, NAFLD and insulin resistance: do ethnic differences bring more questions or more answers? *Liver Int* 2011;31(9):1246-9.
 85. Schauer PR, Kashyap SR, Brethauer KW, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1567-76.

✉ NAHUM MÉNDEZ-SÁNCHEZ

✉ LUIS D. CARRILLO-CÓRDOVA

✉ NORBERTO C. CHÁVEZ-TAPIA

✉ MISAEL URIBE



Hígado graso y otras hepatopatías crónicas

JUAN PABLO ARANCIBIA POCH, JAVIER BRAHM BARRIL ◀

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) representa un espectro de varias enfermedades caracterizadas por esteatosis hepática mayormente macrovesicular, y puede ocurrir en ausencia o con un bajo consumo de alcohol. La histología es variable: se puede observar desde una esteatosis aislada hasta una esteatohepatitis y, en algunos sujetos, puede progresar a cirrosis hepática. La prevalencia mundial del HGNA está aumentando, fundamentalmente por la creciente incidencia de la obesidad y el síndrome metabólico. Existen otras condiciones que se relacionan con menos frecuencia al HGNA, entre las que se encuentran la infección por el virus de la hepatitis C, la enfermedad de Wilson, el hígado graso provocado por el uso de medicamentos, enfermedades metabólicas asociadas con esteatosis hepática y el hígado graso de novo post trasplante hepático. El presente artículo revisa los aspectos más relevantes de estas enfermedades y su relación con el HGNA.

Hepatitis C crónica

Aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC).¹ Se estima que en Europa ascienden a 3,2 millones, en

Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) a 5 millones y en Chile a 150 mil.^{2,3} A diferencia de otras hepatitis virales, la hepatitis C produce una infección crónica en 80% de los sujetos y puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular.¹

El VHC es un miembro de la familia Flaviviridae. Hasta el momento se ha logrado identificar principalmente seis genotipos y alrededor de cien subtipos.⁴ En Europa, Australia y EE. UU., los genotipos prevalentes son el 1a o 1b, seguidos por el 2 y 3. En Chile, al analizar muestras de 1008 pacientes, el genotipo prevalente fue el 1 (82,8%), seguido por el genotipo 3a (13,7%), el genotipo 2 (2%) y, por último, los genotipos 4 y 5 (0,5 y 0,3% respectivamente).⁵

La hepatitis C crónica es la enfermedad hepática más frecuentemente asociada a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (5-10%).^{6,7} La presencia de EHNA puede acelerar la progresión de la enfermedad, es un predictor independiente de la progresión de la fibrosis y puede disminuir la respuesta al tratamiento antiviral, con consecuencias negativas en el pronóstico de estos pacientes.⁸⁻¹⁰

La esteatosis hepática es una característica bien documentada del VHC y es habitual hallar una mezcla de esteatosis microvesicular y

macrovesicular en las muestras de biopsia.¹¹ Se ha encontrado esteatosis hasta en un 74% de los sujetos infectados con el genotipo 3 y en 50% de los infectados con otros genotipos. El genotipo 3 induce directamente el desarrollo de esteatosis, lo que está correlacionado con la carga viral; en cambio, la aparición de esteatosis en la infección crónica por el VHC por otros genotipos está asociada principalmente a la presencia de resistencia a la insulina.^{10,12,13}

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la esteatosis hepática y más frecuentemente relacionados con el genotipo 3 son: (i) la proteína core del VHC inhibe la actividad de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos, lo que resulta en una disminución en el ensamblaje y secreción de VLDL y acumulación intracelular de lípidos; (ii) daño directo sobre la mitocondria con la posterior incapacidad de oxidación lipídica, lo que conduce a esteatosis; (iii) daño en la expresión y actividad transcripcional del PPAR- α , lo que provoca una reducción en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos; (iv) inducción de la expresión y de la actividad transcripcional de la proteína fijadora de la regulación de elementos de esteroles (SREBP-1), lo que promueve la lipogénesis hepática; y (v) disminución de la regulación de PPAR- μ mRNA.¹⁴⁻¹⁶ Los mecanismos más relevantes asociados al aumento de la resistencia a la insulina en los sujetos infectados por el VHC son, por otra parte, la elevación de los niveles de citoquinas proinflamatorias (como por ejemplo TNF- α), la interferencia del receptor de insulina sustrato-1 (IRS-1) por el virus y el estrés oxidativo inducido por este.¹⁶

OTRAS HEPATITIS CRÓNICAS

En los sujetos portadores de hepatitis B crónica o en aquellos que presentan hepatitis autoinmune, es muy raro observar la presencia de esteatosis en la histología. Si esto ocurre, se sugiere la presencia de un diagnóstico alternativo o adicional, como la enfermedad

de Wilson, EHNA, toxicidad por drogas o coinfección con el VHC.^{11,17}

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno de origen genético que provoca una acumulación de cobre en el hígado y en el cerebro por encima de las necesidades metabólicas normales. Esta acumulación es producto de un defecto hereditario en la excreción biliar de cobre. La herencia tiene un patrón autosómico recesivo y el gen responsable es el ATP7B, ubicado en el cromosoma 13. La enfermedad se desarrolla en los sujetos homocigotos: aproximadamente 1 en 30.000. El diagnóstico se realiza con una combinación de hallazgos, más frecuentemente por una disminución de la ceruloplasmina sérica, la presencia de anillos de Kayser-Fleischer en la córnea y un aumento en la excreción de cobre en la orina de 24 horas o en la concentración hepática de cobre (>250 mg/g de peso hepático seco).¹ Esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en la niñez, la adolescencia o la juventud y son raros los casos antes de los 5 o después de los 35 años, aunque se ha descrito en sujetos mayores de 50 años con un curso leve de la enfermedad.¹⁹

Las esteatosis macrovesicular y microvesicular son características bien conocidas de la enfermedad de Wilson, razón por la cual hay que considerarlas en sujetos jóvenes con HGNA y/o EHNA. La esteatosis, los núcleos glicogenados en los hepatocitos, la necrosis hepatocelular focal y, en ocasiones, la presencia de hialina de Mallory, son anomalías precoces en la histología que van desapareciendo con la evolución de la enfermedad.²⁰ El mecanismo de producción de la esteatosis hepática no está bien establecido, pero se sabe que la acumulación de cobre ocasiona una toxicidad directa sobre las mitocondrias, lisosomas y peroxisomas, provocando una disminución en la secreción hepática de triglicéridos y cambios estructurales que finalmente llevan a la acumulación de lípidos en el hepatocito.¹⁹

Hígado graso asociado a medicamentos^a

La EHNA inducida por medicamentos constituye solo una pequeña fracción —apenas 2%— de los casos de esteatohepatitis.²¹ Los medicamentos capaces de producir esteatosis y esteatohepatitis pueden clasificarse en tres grupos: (i) aquellos que pueden provocar esteatohepatitis en forma independiente (amiodarona, maleato de perhexilina y dimethylamino ethoxy hexestrol); (ii) aquellos que agravan una EHNA subyacente (tamoxifeno, metotrexato, corticoides, estrógenos y diethylstilbestrol); y (iii) aquellos que provocan una esteatosis o esteatohepatitis sin evidencia patológica clara y que probablemente estén asociados a la enfermedad de base, que muchas veces tiene mayor riesgo de desarrollar una EHNA (diltiazem, nifedipino, verapamilo, ritonavir, indinavir y nevirapina).²¹⁻²³

Las características histológicas se asemejan a las observadas en el daño hepático por alcohol y en la EHNA. Es posible encontrar esteatosis microvesicular y macrovesicular, hialina de Mallory e inflamación caracterizada por la presencia de leucocitos polimorfonucleares. La fibrosis puede evolucionar a fibrosis en puente, pero es raro el desarrollo de cirrosis.

Fisiopatológicamente, la esteatohepatitis asociada al uso de medicamentos comienza como una esteatosis hepática, probablemente provocada por un incremento en la distribución de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos, aumento en la biosíntesis de ácidos grasos libres en los hepatocitos, disminución de su metabolismo y de la liberación hepática de triglicéridos. Esto, asociado a la peroxidación lipídica y al aumento en la liberación de radicales libres de oxígeno, favorecería el desarrollo de una esteatohepatitis.²¹

La amiodarona es una droga efectiva en la prevención de arritmias auriculares y ventriculares, pero puede provocar patología

tiroidea como también hepática. Un 4-80% de los pacientes presenta un aumento asintomático de las aminotransferasas y colestasis leve. Solo un 1-3% desarrolla una hepatotoxicidad clínicamente significativa que puede incluso provocar una hepatitis aguda.²² Su uso habitual puede causar daño hepático crónico con fibrosis avanzada y cirrosis. En ausencia de enfermedad hepática avanzada, las lesiones hepáticas habitualmente revierten con la suspensión del medicamento, pero esto puede tardar varias semanas e incluso meses debido a su larga vida media.^{22,23}

El tamoxifeno es una droga antiestrogénica que se utiliza en pacientes con cáncer de mama. Es frecuente la elevación de las aminotransferasas, que mejora rápidamente al suspenderlo. Su uso puede desarrollar esteatosis hepática, pero es rara la aparición de esteatohepatitis con fibrosis avanzada y cirrosis. El riesgo aumenta particularmente en pacientes que presentan esteatosis previa al uso del medicamento, y en aquellos con índice de masa corporal, niveles de colesterol y glicemia elevados. El riesgo de una esteatohepatitis progresiva asociada a su uso crónico debe ser evaluado frente a su efecto beneficioso en las mujeres con cáncer de mama. De todas maneras, un mejor control metabólico, la baja de peso, la actividad física y el uso de fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia pueden disminuir ese riesgo.²¹⁻²⁴

Enfermedades metabólicas asociadas al hígado graso

Una gran variedad de enfermedades metabólicas hereditarias pueden provocar hígado graso. La mayoría se presenta en la niñez y más frecuentemente como esteatosis macrovesicular en la histología. Algunas de ellas son: galactosemia, tirosinemia, enfermedades por depósito de glucógeno, hipobetalipoproteinemia heterocigota (HH) y la abetalipoproteinemia. En la enfermedad por depósito de glucógeno tipo I, aumentan los niveles sanguíneos de glucógeno, ácido

^a Sobre el tema, consúltese el artículo del Dr. Fernando Bessone, p. 91.

lático y lípidos, hecho que favorece la esteatosis hepática. Con respecto a la HH y la abetalipoproteinemia, el depósito de lípidos en los hepatocitos se produce por una reducción en la producción de VLDL debida a una disminución de la síntesis de la apolipoproteína B.

Algunas enfermedades por depósito de lípidos —como la de Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs— y por depósito de colesterol éster pueden distinguirse del HGNA y la EHNA debido a que se manifiestan con mayor frecuencia en la niñez y porque los depósitos de lípidos predominan en las células reticulendoteliales.²⁵

Esteatosis hepática post-trasplante hepático

La esteatosis hepática es un problema común después del trasplante hepático. La pueden desarrollar hasta un 31% de los pacientes que han sido trasplantados por EHNA y un 23% de aquellos trasplantados por cirrosis criptogénica.²⁵ La esteatosis hepática de novo post-trasplante ha sido recientemente estudiada y se ha observado en forma significativa cuando hay un aumento de más del 10% del índice de masa corporal post-trasplante.²⁶ Esto no es raro, ya que una rápida ganancia de peso, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico son características frecuentes en los pacientes trasplantados.

El uso de inmunosupresión puede ser parcialmente responsable, ya que los corticoides y los inhibidores de la calcineurina promueven la aparición de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. La prednisona, el tacrolimus y la ciclosporina son diabetogénicos, y el sirolimus induce a la hiperlipidemia.

La esteatosis hepática y la EHNA pueden estar presentes o coexistir con otras enfermedades hepáticas antes del trasplante, como es el caso de la recurrencia por el VHC. Es importante reconocer la esteatosis hepática post trasplante debido a que puede afectar

en forma significativa la supervivencia del injerto al promover la fibrosis y la cirrosis. Un estudio reciente ha demostrado que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina podría reducir el riesgo de desarrollo de HGNA post-trasplante.²⁶

CONCLUSIÓN

El estudio de los pacientes portadores de HGNA y EHNA se basa mayormente en la búsqueda de otras patologías que nos ayuden a comprender su desarrollo, como la resistencia a la insulina, el sobrepeso y el síndrome metabólico. Sin embargo, hay que tener presente otros factores que puedan sugerir otras enfermedades con características similares a las de una EHNA, especialmente en ausencia de las características habitualmente observadas. Además, debemos considerar que algunos de esos factores pueden agravar una esteatosis hepática o una esteatohepatitis establecida previamente, lo que puede favorecer el desarrollo de complicaciones derivadas del daño hepático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29 (Suppl 1):74-81.
2. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 2010;14:1-21.
3. Soza A, López-Lastra M. Hepatitis C en Chile: magnitud del problema. *Rev Med Chile* 2006;134:777-88.
4. Nainan OV, Alter MJ, Kruszon-Moran D, Gao FX, Xia G, McQuillan G, Margolis HS. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology* 2006;131:478-84.
5. Muñoz G, Venegas M, Velasco M, Brahm J. Biología molecular en el diagnóstico y seguimiento del virus hepatitis C: 15 años de experiencia. *Gastr Latinoam* 2008;19:302 (abstract).
6. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon

- BR, Di Bisceglie AM. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003;16:49-56.
7. Brunt E, Tiniakos D. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 6:5286-96.
 8. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, Sobesky R, Martinot-Peignoux M, Maylin S, Nicolas-Chanoine MH, Paradis V, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.
 9. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, Wahed AS. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80-7.
 10. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norrkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002;37:837-42.
 11. Fiel M. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010;14:555-75.
 12. Bjornsson E, Angulo P. Hepatitis C and steatosis. *Arch Med Res* 2007;38:621-7.
 13. Orellana I, Poniachik J, Smok G, Madrid A, Menéndez A, Tobar E, Brahm J. Hepatitis crónica por virus C: factores asociados a la severidad del daño histológico. *Rev Med Chile* 2005;133:1311-6.
 14. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002;16:185-94.
 15. Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res* 2003;25:371-6.
 16. Arrese M, Riquelme A, Soza A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications. *Ann Hepatol* 2010;9:Suppl:112-8.
 17. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
 18. Schilsky M, Tavill A. Wilson Disease. En: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, editores. *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott: Williams and Wilkins; 2007. p. 1024-42.
 19. Kuntz E, Kuntz H. Metabolic disorders and storage diseases. En: Kuntz E, Kuntz H, editores. *Hepatology Principles and Practice*. Springer; 2006. p. 579-638.
 20. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
 21. Stravitz R, Sanyal A. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003;7:435-51.
 22. Grieco A, Forgione A, Miele L, Vero V, Greco AV, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Fatty liver and drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9(5):261-3.
 23. Caldwell S, Al-Osaimi A, Argo C. Nonalcoholic fatty liver disease. En: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, editores. *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott: Williams and Wilkins; 2007. p. 1117-71.
 24. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;353:36-7.
 25. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm G, Jannings L, Davis G. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010;16:431-9.
 26. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, McVicar J, Zern M, Torok N. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;6:844-7.

⇐JUAN PABLO ARANCIBIA POCH

⇐JAVIER BRAHM BARRIL



Hepatopatía inducida por medicamentos

FERNANDO BESSONE ◀

EL HÍGADO ES EL ÓRGANO regulador primario y procesador de una enorme cantidad de sustancias químicas aportadas por el flujo venoso portal y la arteria hepática. Asimismo, recibe con frecuencia metabolitos provenientes de tóxicos industriales que no son ingeridos intencionalmente y pueden contribuir a la hepatotoxicidad en la medida en que superen su flexibilidad y capacidad metabólica.

El daño hepático inducido por drogas [DILI por sus siglas en inglés (*drug induced liver injury*)] es una situación clínica que también puede incluir la ingesta de hierbas y suele presentarse con diversos grados de severidad. Estos cuadros habitualmente requieren de la sospecha y destreza del médico para su correcto diagnóstico.

Las principales dificultades para lograr tal objetivo son la ausencia de marcadores específicos de enfermedad hepática, además de la variabilidad en la presentación clínica que caracteriza a la hepatotoxicidad. Las funciones del médico frente a estos pacientes son, por una parte, conocer la mayoría de las drogas que tienen potencial hepatotóxico, y por otra, descartar cualquier otra causa de enfermedad hepática no relacionada con fármacos. También es muy importante manejar la pronunciada variabilidad geográfica y genética entre las diferentes etnias y poblaciones a lo largo del mundo, que hacen

que el comportamiento de los fármacos difiera según las características individuales del huésped. Debemos conocer además que los fármacos pueden imitar cualquier tipo de lesión histológica hepática y tanto el cuadro clínico como el humoral pueden confundirse con una larga lista de enfermedades.¹

La presentación clínica es variable y puede fluctuar desde una hipertransaminasemia asintomática leve hasta cuadros fulminantes que pueden terminar con la vida del paciente de no mediar la realización de un trasplante hepático. En la parte media de este gran espectro encontramos cuadros colestáticos y hepatíticos de diferentes grados de gravedad.²

El diagnóstico suele ser de exclusión y el juicio clínico es, en un elevado porcentaje de casos, la herramienta final para excluir o culpar definitivamente al fármaco como el causante del cuadro. Debido a todas estas dificultades y con la intención de evitar la subjetividad en el proceso de razonamiento, se han desarrollado diferentes métodos de puntuación diagnóstica dirigidos a mejorar la confiabilidad en la valoración de la causalidad.³

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la mejora en los estudios toxicológicos y la seguridad de los ensayos clínicos, la frecuencia de la hepatotoxicidad no ha

disminuido en los últimos veinte años. Las hepatitis por fármacos representan aproximadamente el 5% del total de las hepatitis agudas y el 20% de las hepatitis fulminantes.

Si tomamos en cuenta la casi totalidad de las drogas, la hepatotoxicidad es una situación extremadamente rara en la práctica clínica y ocurre desde 1/10.000 a 1/100.000 personas expuestas.⁴ La verdadera frecuencia de DILI continúa siendo desconocida, lo que se debe a que la mayoría de estudios epidemiológicos adolecen de grandes limitaciones metodológicas. Gran parte de estos ensayos se generan en centros de referencia terciarios y presentan un sesgo en la selección de los pacientes. Un grupo de investigadores comunicó un estudio prospectivo poblacional realizado en Francia, el cual mostró una incidencia de DILI de 13,9 por 100.000 habitantes.⁵ Los datos retrospectivos son más frecuentes en la literatura y dos estudios provenientes de Suecia e Inglaterra observaron una incidencia de 2-3 casos por 100.000 habitantes.^{6,7}

La determinación de la real incidencia de la hepatotoxicidad no suele ser sencilla porque una vez que la droga ha sido lanzada al mercado (postmarketing), los estudios son realizados en un subgrupo de voluntarios habitualmente con menor edad y menos factores de riesgo que la población general. Asimismo, estos ensayos no suelen reunir más de 10.000 personas, aun cuando en la mayoría de los casos se necesita un número superior para poder predecir la verdadera incidencia de reacciones adversas hepáticas, la que, para gran parte de estos estudios, es no menor a 1/100.000 casos por personas expuestas. La baja cifra de individuos estudiados y la corta duración del período observacional explican por qué frecuentemente se subestiman los reales eventos adversos de los medicamentos que potencialmente pueden generar una toxicidad de tipo idiosincrásica.⁸

La hepatotoxicidad es una de las reacciones adversas más frecuentes que justifican que un fármaco sea retirado del mercado, lo que

ocurre cuando el compuesto presenta una incidencia que supera el 1%. Sin embargo, algunas drogas como la isoniazida —asociada a una alta incidencia de toxicidad clínica (cercana al 1%)— han permanecido en el mercado debido a su alta eficacia y difícil reemplazo.

Otras razones influyen también en la mala documentación de la epidemiología de la hepatotoxicidad de un compuesto. Se considera que menos del 10% de los eventos adversos de las drogas son comunicados a la FDA (Food Drugs Administration) en Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.). Una de las explicaciones sería el desinterés de un gran número de médicos que no denuncian la reacción adversa, así como tampoco reúnen las evidencias del caso para luego enviarlas a una revista especializada. Por otro lado, no es infrecuente que los pacientes padezcan un evento vinculado a una droga o hierba y decidan por sí mismos suspender la ingesta del fármaco y nunca comunicárselo a su médico. A lo anterior se suma la habitual aparición de un cuadro de hipertransaminasemia asintomática leve y no progresiva, la que suele pasar desapercibida sin ser reconocida ni documentada por el clínico. Lo opuesto suele ocurrir cuando la toxicidad fue correctamente documentada pero la culpa del cuadro se adjudica a otro medicamento de ingestión concomitante. Todas estas situaciones hacen que la real incidencia de la hepatotoxicidad sea significativamente subestimada.⁹

Un estudio llevado a cabo en EE. UU. señaló que los antibióticos (ATB) fueron las drogas más frecuentemente implicadas en la injuria hepática no fulminante (amoxicilina/clavulánico, minociclina, nitrofurantoina, trimetoprina/sulfametoxazol, telitromicina y trovafloxacin).¹⁰ En los registros de hepatotoxicidad español, francés y del Reino Unido los resultados fueron similares.^{11,12} Por otra parte, datos provenientes de la Red de Injuria Hepática Inducida por Drogas (DILIN) de EE. UU. mostraron que sobre 300 pacientes con hepatotoxicidad no relacionada

a paracetamol, la etiología más frecuente correspondió a la prescripción de un único fármaco (73%), seguida de múltiples agentes (18%) y, por último, asociada a suplementos dietéticos (9%). Los ATB (45%) y las drogas para el sistema nervioso central (15%) fueron los más frecuentes.¹³ Otros compuestos que suelen estar a la cabeza de las estadísticas en la mayoría de los registros son las drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINE), la isoniazida, la atorvastatina y las hierbas.

Metabolización hepática de drogas y riesgo de hepatotoxicidad

La mayoría de los fármacos son liposolubles (no polares) y necesitan ser transformados por el hígado en sustancias hidrosolubles (polares) para ser normalmente excretadas por la orina y/o la bilis.

Las drogas en el organismo son habitualmente transportadas por proteínas plasmáticas e ingresan desde el sinusoides al citoplasma del hepatocito a través de transportadores (figura 1). Una vez allí se pone en funcionamiento la fase I de la metabolización, que está a cargo de un sistema enzimático oxidativo primario que utiliza enzimas del citocromo P-450.¹⁴ Esta familia enzimática se localiza en el retículo endoplásmico liso (REL) y es la encargada de catalizar la oxidación y, en menor medida, la reducción y la hidrólisis de

los compuestos. En la fase II, el grupo polar que fue formado en la fase I es conjugado a ácido glucorónico, glicina, glutamina, ornitina, arginina, taurina, sulfatos, glutatión, acetyl co-enzima A (CoA) o agua.

Las enzimas de la fase II están fundamentalmente localizadas en el citosol y son las encargadas de generar productos no tóxicos. Por tal motivo, esta fase fue denominada por varios autores como fase de “detoxificación”, mientras que la fase I, por producir metabolitos tóxicos o reactivos, fue descrita como fase de “toxificación”.¹⁵

La aparición de hepatotoxicidad depende de la indemnidad del sistema metabolizador de sustancias. Ocurre hepatotoxicidad cuando en la fase I se produce una cantidad exagerada de metabolitos reactivos que supera la capacidad metabolizadora del citocromo P-450 (inducción enzimática, sobredosis, etc.), o bien porque la cantidad de glutatión o sulfato son insuficientes para llevar a cabo una normal conjugación y eliminación (fase III) de los fármacos (alcoholismo, desnutrición, etc.).

Hoy se conoce más profundamente la composición y las funciones del sistema citocromo P-450. Este consiste en un enorme grupo de isoformas que son agrupadas en familias y subfamilias, las cuales cuentan con una secuencia genética establecida,

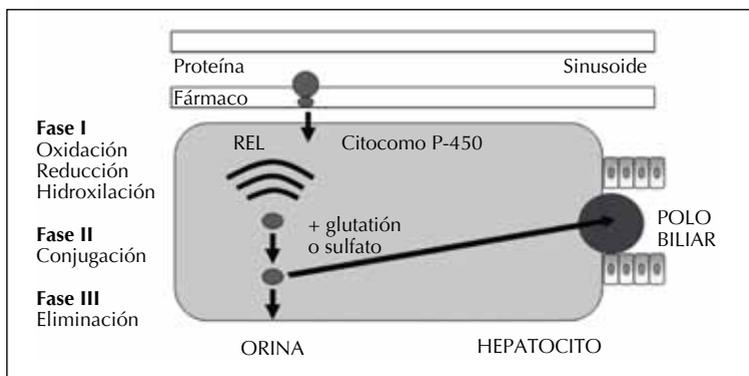


Figura 1. Metabolización de fármacos liposolubles

determinada por las actuales técnicas de genética molecular.¹⁶

Si bien diferentes isoformas son específicas para distintos compuestos, algunos sustratos comparten la misma isoforma. Estos son los individuos que pueden potencialmente desarrollar hepatotoxicidad por presentar una competición por las isoformas del citocromo P-450, fundamentalmente si alguna de las sustancias químicas administradas es intrínsecamente tóxica o si está asociada a un estrecho índice terapéutico. Un claro ejemplo al respecto es el descrito con la ingesta concomitante de paracetamol y alcohol, debido a que ambos compuestos son metabolizados por el CYP 2E1.¹⁷ Por otra parte, y en respuesta a sustancias lipofílicas individuales, las isoformas del citocromo P-450 pueden generar cuadros de inducción enzimática. A pesar de que esta situación genera una metabolización más eficiente de algunos fármacos, puede también conducir a toxicidad hepática si se ingiere en forma concomitante otro agente, el cual es metabolizado por la misma isoforma y es generador de metabolitos tóxicos. En estos casos, la tasa de detoxificación supera la capacidad de detoxificación debido al incremento en la actividad enzimática. Por tal motivo, se debe ser muy cauteloso cuando se administran compuestos con actividad inductora enzimática como el fenobarbital, la difenilhidantoina y la rifampicina, entre otros.¹⁴

CLASIFICACIÓN DEL DAÑO INDUCIDO POR DROGAS

La hepatotoxicidad puede clasificarse según el mecanismo de acción, el tipo de daño histológico y la presentación clínica.

Según el mecanismo de acción

(i) *Por toxicidad directa* (predecible o dosis dependiente), la cual es reproducible en el hombre y en animales de experimentación.

Ocurre en cualquier persona que ingiera una sobredosis de un fármaco capaz de producir una masiva acumulación de metabolitos tóxicos con potencialidad de injuria hepática. El modelo de este mecanismo es la hepatotoxicidad por paracetamol. Consumido en dosis mayores a 6 gramos diarios, el paracetamol puede generar un cuadro de hepatitis fulminante asociado a una alta tasa de mortalidad. Esta situación clínica ocurre siempre con un corto período de latencia, que habitualmente no supera las 72 horas desde la ingesta del tóxico.¹⁸

(ii) *Por toxicidad indirecta o idiosincrásica* (impredecible o dosis independiente). A diferencia de la forma directa o predecible, no se relaciona con la dosis y sucede en general en personas que presentan una vía metabólica genéticamente alterada para un determinado grupo de fármacos. A su vez, este mecanismo se clasifica en *inmune* y *no inmune*.

El primero de ellos es producido por drogas con capacidad de generar un cuadro de tipo inmunoalérgico, donde el tóxico en cuestión se une a una proteína plasmática formando un compuesto que es presentado en la membrana celular por macrófagos y el sistema mayor de histocompatibilidad para ser atacado por linfocitos T con participación de citoquinas proinflamatorias. Este cuadro tiene una latencia corta (entre pocos días a 6 semanas) y se caracteriza por producir una erupción cutánea, en ocasiones muy pruriginosa, acompañada de fiebre, artralgias, ictericia y molestias en el hipocondrio derecho. El perfil humoral suele presentar leucocitosis con eosinofilia y las aminotransferasas (ALT/AST) mostrar valores superiores a 500 UI/l. Uno de los modelos de este tipo de mecanismo es la toxicidad por difenilhidantoina y carbamazepina.

Dentro del mecanismo inmune, y bastante menos frecuente que la hipersensibilidad, está la aparición de un cuadro de hepatitis de tipo autoinmune originado por una *disregulación autoinmune*. Este mecanismo patológico pareciera ser multifactorial y se basa

en: (a) la presencia de factores genéticos que afectan la fase I y II de la metabolización de fármacos, (b) la expresión de antígenos leucocitarios humanos que modulan la respuesta inmune, y (c) la participación de un polimorfismo que protege contra del estrés oxidativo.¹⁹ La pérdida de autotolerancia probablemente se debe a la unión covalente de un metabolito reactivo a una proteína en la superficie del hepatocito (enzimas de fase I o fase II) y a la formación de un neoantígeno con activación de linfocitos CD8, que desencadenan un deficiente mecanismo regulatorio.

La minociclina y la nitrofurantoína son apenas dos ejemplos de una larga lista de drogas capaces de disparar un cuadro de hepatitis autoinmune (HAI), caracterizados estos por una histología indistinguible de la observada en la HAI clásica no relacionada con fármacos y frecuentemente asociada a autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso) e hipergammaglobulinemia.²⁰

Por último, el mecanismo *idiosincrásico no inmune* no se relaciona con la inmunidad y habitualmente necesita un tiempo prolongado de exposición para expresar el daño hepático. De todas formas, este tipo de injuria puede tener una latencia que va desde la semana al año luego de la ingesta de la droga.

Un fenómeno común a ambos mecanismos idiosincrásicos (inmune y no inmune) es la posibilidad de desarrollar un leve y transitorio aumento en las enzimas hepáticas.²¹ No está claro aún si este mecanismo de injuria hepática de escasa magnitud determina la futura posibilidad de generar daño más severo. Sin embargo, se especula que factores genéticos y medioambientales contribuyen a la injuria inicial, además de sostenerse la hipótesis de que deficiencias individuales en el proceso adaptativo puedan ser las culpables de la progresión del daño hepático.²²

La lista de drogas implicadas en el mecanismo de injuria hepática idiosincrásica no inmune es extensa y uno de los ejemplos

más claros es el relacionado con el consumo crónico y prolongado de metotrexate. Este compuesto deposita sostenidamente en el tiempo un metabolito tóxico que en forma silente y anictérica puede generar un cuadro de fibrosis hepática avanzada e irreversible, en ocasiones vinculada a hipertensión portal y sus complicaciones. En forma similar, la amiodarona utilizada por tiempo prolongado puede asociarse a cirrosis hepática, sobre todo si el paciente no es correctamente controlado en forma periódica con exámenes de laboratorio hepático para detectar precozmente evidencias de toxicidad hepática inicial.

Según el tipo de daño histológico

Pueden clasificarse en: (i) hepatocelular, (ii) colestático y (iii) mixto. Estas representan las formas más frecuentes de injuria hepática, aunque se describen otros tipos de compromiso histológico.

Según la presentación clínica

La hepatotoxicidad puede clasificarse en (i) aguda y (ii) crónica. Si bien el daño de tipo crónico no es habitual, ha sido descrito con mayor frecuencia asociado a formas autoinmunes y relacionadas a colestasis crónica con o sin ductopenia.²³

VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD

La valoración de la causalidad requiere de un enfoque multidisciplinario, mientras que el diagnóstico de DILI frecuentemente se basa en el juicio clínico y el descarte de otras causas posibles de enfermedad hepática. Señalar con exactitud al verdadero culpable de la hepatotoxicidad continúa siendo un desafío en la práctica clínica, a pesar de los diferentes y cada vez más completos sistemas de escala y algoritmos diagnósticos. Estos sistemas de puntajes no solo son útiles como herramienta diagnóstica, sino también sirven al clínico como recordatorio de toda

la información que debe ser recolectada para valorar cada caso rotulado como potencial toxicidad hepática.^{24,25}

Durante las últimas décadas se han desarrollado diferentes métodos para mejorar la exactitud y objetividad en el diagnóstico de las reacciones adversas por fármacos.^{26,27}

El diagnóstico de DILI se caracteriza por un proceso deductivo que involucra el análisis de distintos elementos de la historia y la presentación clínica del paciente, y también del laboratorio y la evolución de la enfermedad.

Las variables a tener en cuenta incluyen: (i) el tiempo de comienzo; (ii) las características clínicas (edad, factores de riesgo, etc.) y de laboratorio (patrón colestático o citolítico); (iii) el tiempo y curso de la recuperación; (iv) los factores de riesgo; (v) la exclusión de otros diagnósticos; (vi) reportes previos del compuesto implicado como hepatotóxico; (vii) dosis desafío (reexposición); y, en algunos casos, (viii) la biopsia hepática.²⁸

El primer instrumento desarrollado a comienzos de la década de 1990 para valorar únicamente la toxicidad hepática inducida por medicamentos fue el Roussel Uclaf Causality Assessment (RUCAM).²⁹ Este método brinda un sistema de puntaje en el cual los límites y contenidos de la mayoría de los criterios han sido consensuados por expertos. La latencia y el tiempo de recuperación son estratificados por injuria hepatocelular frente a daño colestático o mixto debido a que estos dos últimos patrones de injuria pueden ocurrir una vez suspendido el agente causal y suelen resolverse más lentamente. Este tipo de escala contiene diferentes categorías de sospecha, agrupadas como: definitiva o altamente probable (puntaje > 8), probable (puntaje 6-8), posible (puntaje 3-5), improbable (puntaje 1-2) y excluido (puntaje ≤ 0). Una de las ventajas más importantes de este algoritmo es que puede asignar un diagnóstico "definitivo" de hepatotoxicidad sin necesidad de realizar un desafío con el

fármaco implicado. Sin embargo, uno de los contras que debe ser resaltado de este método es su complejidad y la dificultad para ponerlo en práctica por personal médico no entrenado.³⁰

Tratando de superar las dificultades generadas por la utilización del RUCAM, dos investigadores portugueses (Maria y Victorino - M&V)³¹ desarrollaron otro sistema de puntaje. Incluyeron en el método elementos adicionales como la presencia de fenómenos inmunoalérgicos (erupción cutánea, fiebre, eosinofilia) y excluyeron aquellos que consideraron de poca ayuda como la ingesta concomitante de alcohol, la edad y el embarazo. A pesar de que la escala de M&V es más específica, su uso está limitado por presentar una menor sensibilidad que el RUCAM. Recientemente, en el afán de mejorar la confiabilidad obtenida con el RUCAM, investigadores japoneses agregaron la determinación de la estimulación linfocítica y el retesteo de la eosinofilia.³² Si bien tales cambios brindaron mejores resultados en una población japonesa, su empleo se encuentra limitado en lugares donde no se dispone de esta determinación en forma rutinaria.

A pesar del exhaustivo y completo análisis de variables, las escalas que investigan causalidad pueden estar asociadas a variaciones tanto intra como interobservador. Por otra parte, este análisis se enfrenta a las ya conocidas dificultades generadas por la ingesta de dosis elevadas de alcohol, la presencia de una hepatitis autoinmune y la utilización concomitante de otros fármacos.

En un intento por superar estas dificultades y mejorar la valoración de la causalidad, un grupo de expertos en hepatotoxicidad (DILIN Study Group) intentó estandarizar sus opiniones.³³ Para ello, tres calificados investigadores revisaron un grupo de datos clínicos y de laboratorio recolectados en forma prospectiva. Cada revisor le asignó un porcentaje de probabilidad a cada una de las variables analizadas utilizando una escala

desde 1 (definitivo) hasta 5 (improbable). Si los tres especialistas independientes no alcanzaban un consenso, el caso era discutido por un comité compuesto por varios expertos, el cual debía lograr un puntaje final luego del voto de la mayoría. Sin embargo, esta metodología también mostró sus limitaciones, dentro de las cuales la dificultad para alcanzar un acuerdo generalizado entre los tres revisores fue la más conspicua.

Por lo tanto, frente a casos complejos y hasta que los marcadores genéticos puedan ser los protagonistas, el juicio clínico suele estar por encima de cualquier metodología diagnóstica.

Una reciente reunión de un grupo internacional de expertos llevada a cabo en el Instituto Nacional de Salud (NIH) de EE. UU. revisó extensamente las metodologías de estudio de la causalidad, los patrones clínicos de DILI, la severidad de la injuria hepática y la predisposición genética a la hepatotoxicidad, entre otros tópicos. Ellos concluyeron que se necesita una red multicéntrica que reclute pacientes con sospecha de DILI de acuerdo con las metodologías estandarizadas. Además, reforzaron la idea de contar con un sitio web que sirva de base de datos y que provea permanentemente información actualizada sobre las diferentes drogas y hierbas asociadas a compromiso hepático.²⁸

DETERMINANTES DE LA SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL

La hepatotoxicidad se vuelve manifiesta cuando un individuo susceptible es expuesto a una sustancia con potencialidad hepatotóxica. El grado de toxicidad depende de las características individuales de la droga, a lo que se suman factores de riesgo del huésped y medioambientales que hacen que un determinado individuo sea más susceptible a la injuria hepática que otros. Estas variables del paciente incluyen: edad, sexo, factores endocrinos, enfermedades hepáticas o sistémicas coexistentes, estado nutricional, efecto de

otras drogas usadas en forma concomitante (p. ej. alcohol e inductores enzimáticos), además de factores genéticos (tabla 1).

A pesar de que históricamente se consideró una edad mayor a 55 años como un factor de riesgo asociado a hepatotoxicidad frente al consumo de determinados agentes, recientes datos extraídos de diversos registros de toxicidad hepática sugieren una menor edad como variable de riesgo.^{34,35} Resultados comunicados por Reuben *et al.*³⁴ mostraron un promedio de edad de 43,8 años (rango 17-73) para el desarrollo de falla hepática fulminante (FHF), mientras que solo el 15 y 6% correspondieron a pacientes mayores a 60 y 65 años, respectivamente.

Nuestros conocimientos sobre el comportamiento de los fármacos y la fisiología hepática en el hígado del anciano son limitados para la mayoría de las drogas debido a que los ensayos clínicos habitualmente excluyen a individuos por encima de los 75 años.³⁶ Esta situación impide conocer la verdadera incidencia de la hepatotoxicidad en este grupo, a pesar de que una comunicación reciente sugiere una mayor frecuencia de injuria de tipo colestática en el anciano cuando fue comparada con pacientes más jóvenes, entre quienes predominó el patrón hepatocelular y mixto.³⁷

Sin embargo, algunos estudios realizados durante la última década mostraron que el anciano tendría más chance de hacer toxicidad hepática porque presenta una reducida capacidad de los sistemas oxidativos, una mayor inhibición de los sistemas enzimáticos por el uso concomitante de otros fármacos, una mayor declinación en la función renal que potencia la toxicidad hepática de algunos compuestos, además de un menor volumen en la masa hepatocelular funcionante (hígado de menor peso).^{38,39}

Los niños y las personas de menos de 20 años presentan menor susceptibilidad a la hepatotoxicidad por isoniazida, clorpromacina, halotano y eritromicina, aunque tienen

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a hepatotoxicidad

Factores del huésped	Fármacos con mayor potencial de riesgo
Edad Infancia Adultos	Isoniazida, DAINE Ácido valproico
Sexo Femenino Masculino	Halotano, isoniazida, zidovudine Amoxicilina-clavulanico
Raza Africanos Asiáticos	Isoniazida Isoniazida
Insuficiencia renal Hipoalbuminemia Hepatopatía preexistente Obesidad VIH/SIDA	DAINE, metotrexate Aspirina, metotrexate Isoniazida, rifampicina, metotrexate, metimazol Halotano, metotrexate Oxacilina, sulfas
Otras drogas Alcohol Isoniazida Anti-convulsivantes Rifampicina	Paracetamol, DAINE, metotrexate Paracetamol Paracetamol, ácido valproico Isoniazida
Polimorfismo genético Acetiladores lentos CYP 2D6 Ciclo de la urea Beta-oxidación mitocondrial UDP glucuronosyl transferasa	Isoniazida Maleato de perhixilene Ácido valproico Ácido valproico, aspirina, DDI, AZT Paracetamol

DAINE: drogas antiinflamatorias no esteroideas; DDI: didanosina; AZT: zidovudina

mayor posibilidad de hacer toxicidad por ácido valproico.

Lammert *et al.*⁴⁰ observaron un mayor riesgo de DILI en aquellas personas que ingieren dosis de medicamentos mayores a 50 mg/día. Se registró un mayor incremento de ALT y FHF en los individuos que utilizan drogas por vía oral con un metabolismo hepático mayor al 50%.

El impacto de algunas enzimas metabolizadoras también pareciera tener influencia en el riesgo de hepatotoxicidad. Los fármacos que se metabolizan a través del CYP 2C9 y 2C19 se asociaron a un mayor riesgo de DILI, mientras que aquellos compuestos que lo hicieron por la vía del CYP 3A y 2D6 presentaron menor riesgo de injuria hepática.^{39,41}

La aspirina, por su parte, puede asociarse a mayor injuria de tipo hepatocelular en los pacientes lúpicos portadores de hipoalbuminemia.⁴² En contraposición, la obesidad también ha sido descrita como un factor de riesgo, sobre todo asociado al consumo de halotano y metotrexate. En el caso del halotano, se asume que la mayor toxicidad hepática se debe al prolongado depósito del fármaco en el tejido adiposo.⁴³ Otro factor nutricional que puede asociarse a mayor susceptibilidad a daño hepático por drogas es el ayuno prolongado, debido al efecto que ejerce sobre el descenso en los niveles de glutatión. Las enfermedades preexistentes (hepáticas y sistémicas) es otro de los reconocidos factores de riesgo. Esta situación ha sido descrita en los pacientes portadores de SIDA (asociado a enfermedad marcador y bajo número de

CD4). Un ejemplo muy claro es el consumo de trimetoprina-sulfametoxazol, que cuando es indicado en el paciente inmunocompetente raramente produce injuria hepática, mientras que en casos de inmunodepresión por el VIH muestra una incidencia de hepatitis fulminante de entre 10 y 20%.⁴⁴

A pesar del marcado temor en la comunidad médica de indicar fármacos en pacientes con hepatopatía crónica previa, las evidencias científicas sólidas son muy escasas para la mayoría de los compuestos comercializados en el mercado farmacéutico. Sin embargo, en algunos casos la presencia de un hígado cirrótico puede comportarse como una variable predictiva de mayor riesgo de hepatotoxicidad. Un claro ejemplo de esta situación ambigua es lo que ocurre en la práctica clínica con la administración de estatinas a pacientes con una hepatopatía crónica previa. Mientras que la mayoría de los hepatólogos reconoce que estas drogas están asociadas a un alto perfil de seguridad hepática,⁴⁵ un gran número de médicos de atención primaria es renuente a indicarlas en avanzados estadios de fibrosis hepática.⁴⁶

Recientemente, en una completa y profunda revisión del tema, Gupta *et al.*⁴⁷ mostraron que existen evidencias firmes de toxicidad sobre hepatopatías previas solo para un reducido grupo de drogas (metotrexate, rifampicina, drogas antirretrovirales utilizadas en el VIH, ibuprofeno, drogas anti-TBC, anti-conceptivos, metimazol y vitamina A).

Es importante conocer que la asociación de medicamentos actúa en algunas ocasiones como potenciadora de toxicidad, como ha sido claramente descrito con la asociación de isoniazida-rifampicina e isoniazida vinculada a alcohol (más frecuente en individuos acetiladores lentos). Otro ejemplo de interacción medicamentosa es la mayor incidencia de injuria hepática observada cuando se combina ácido valproico con otros anticonvulsivantes, sobre todo aquellos pertenecientes al grupo de las fentoínas.

Además, se ha documentado que alteraciones preexistentes en la betaoxidación mitocondrial pueden aumentar el riesgo de toxicidad por aspirina, ácido valproico y algunos antirretrovirales (AZT, DDI). Por último, el paracetamol puede aumentar su toxicidad hepática frente a un déficit de UDP glucuronosil transferasa y mostrar una farmacocinética alterada para este mismo compuesto en pacientes pediátricos portadores de una esteatohepatitis no alcohólica.⁴⁸

EL ESPECTRO CLÍNICO PATOLÓGICO DE LA HEPATOTOXICIDAD

Las drogas pueden imitar cualquier tipo de enfermedad hepática, tanto clínica como histológica. Es importante también tener en cuenta que un mismo fármaco indicado a diferentes pacientes puede producir en cada uno de ellos lesiones de distinta severidad, además de presentarse con un distinto patrón histológico de daño (p. ej., el diclofenaco puede ocasionar hepatitis aguda y crónica, mientras que la azatioprina está asociada a daño vascular y colestasis) (tabla 2).

El **daño hepatocelular agudo** puede presentarse de diferentes formas:

- *Hipertransaminasemia asintomática:* caracterizada por un aumento de ALT y AST por lo común en niveles no superiores a tres veces el valor basal, los cuales muy frecuentemente se normalizan a pesar de continuarse el fármaco (estatinas).⁴⁹ Esta situación es habitual con una larga lista de drogas y no debe preocupar al clínico, salvo que los valores de la enzima se incrementen por encima de cinco veces el valor normal o que el paciente desarrolle síntomas de enfermedad hepática (ictericia, coluria, vómitos).
- *Hepatitis anictérica:* como su palabra lo indica, se caracteriza por un mayor grado de inflamación hepática (ALT y AST > 500 UI/l) en ausencia de

Tabla 2. Patrones de injuria hepática asociada a drogas

Categoría	Ejemplos
Daño hepatocelular Hipertansaminasemia asintomática Hepatitis aguda Necrosis masiva Hepatitis crónica autoinmune Cirrosis	Estatinas, DAINE, ATB Alfametildopa, isoniazida, nimesulida Halotano, nimesulida, otros DAINE Nitrofurantoina, minociclina, diclofenac Metotrexate, vitamina A, amiodarona
Esteatosis Microvesicular Macrovesicular	Ácido valproico, DDI, AZT, tetraciclinas EV Corticoides, amiodarona
Granulomas Colestasis aguda Con hepatitis Sin hepatitis (pura)	Allopurinol, carbamacepina, difenilhidantoína Clorpromacina, nimesulida, diclofenac Estrógenos, esteroides anabólicos
Colestasis crónica Colangitis esclerosante Desaparición de conductos	Floxuridina intraarterial (metástasis hepáticas) Ticlopidina, carbamacepina
Lesiones vasculares Enfermedad veno-oclusiva Trombosis de venas hepáticas Hipertensión portal no cirrótica Peliosis hepática Dilatación sinusoidal	Azatioprina, oncoterapia del trasplante de MO Contraceptivos orales Azatioprina, hipervitaminosis A Esteroides anabólicos, estrógenos, azatioprina, 6-thioguanina Estrógenos
Tumores hepáticos Adenomas Hepatocarcinoma Colangiocarcinoma Hiperplasia nodular focal Angiosarcoma	Estrógenos, esteroides anabólicos Estrógenos y anabólicos (asociación débil) Aflatoxina Aflatoxina y esteroides hormonales Anticonceptivos orales (asociación débil) Thorotrast, arsénico inorgánico y andrógenos

DAINE: drogas antiinflamatorias no esteroideas; ATB: antibióticos; MO: médula ósea; DDI: didanosina; AZT: zidovudina

- ictericia. Este cuadro también puede estar asociado a una gran cantidad de medicamentos y el médico debe estar alerta porque la pronta suspensión del fármaco habitualmente evita la progresión de la enfermedad hacia una hepatitis ictericia con grados variables de severidad.
 - *Hepatitis ictericia*: puede cursar con fenómenos alérgicos si se trata de una forma asociada a hipersensibilidad o bien caracterizarse solo por presentar ictericia con o sin evidencia de colestasis (aumento de fosfatasa alcalina, GGT y prurito). Es frecuente en estos casos la forma histológica de tipo mixto.
 - *Hepatitis fulminante*: es la expresión más grave del espectro hepatocelular. A diferencia de algunas formas virales, con frecuencia evoluciona de manera tórpida y asociada a un irremediable curso fatal en aquellos pacientes que por alguna razón no son sometidos a un trasplante hepático. La indicación oportuna del trasplante salva la vida del paciente en un alto porcentaje de los casos.
- El **daño hepatocelular crónico** está representado fundamentalmente por la hepatitis crónica, y desde el punto de vista clínico, humoral e histológico suele ser muy dificultoso diferenciarla de las formas virales. Por

otra parte, algunos fármacos dan cuadros indistinguibles de las formas autoinmunes tanto en lo que respecta a la serología como lo observado en la histología hepática. Hasta 2010 no existían en la literatura datos confiables vinculados a su verdadera incidencia y comportamiento clínico comparados con la HAI clásica. Björnsson *et al.*⁵⁰ hicieron la primera descripción comparando el comportamiento de la HAI convencional con la forma autoinmune disparada por medicamentos (HAID). Estos investigadores tomaron la base de datos de la Clínica Mayo con 261 casos de HAI, donde 24 de ellos (9,2%) pertenecían al grupo de HAID. La etiología más frecuente estuvo representada por la nitrofurantoina (n=11) y la minociclina (n=11), mientras que los dos casos restantes correspondieron a cefalexina y prometrium. Las características serológicas fueron similares en los dos grupos, tanto para el anticuerpo antinuclear (83% frente a 70%) como para el antimusculo liso (50% frente a 45%). A pesar de que la histología también mostró rasgos similares, no se constataron evidencias de cirrosis en el grupo de HAID. Si bien la respuesta a terapia esteroidea fue también similar entre HAI y HAID, los 14 pacientes que suspendieron el corticoide dentro del grupo de HAID tuvieron 0% de recaída frente a un 65% observado en los pacientes portadores de HAI (P<0,0001).

Por lo tanto, es importante tener presente que la característica más relevante que diferencia ambas entidades es que la HAI inducida por medicamentos suele no reactivarse una vez suspendido el tratamiento con esteroides. Este tipo de fenómeno inmunológico ha sido también asociado a alfametildopa, nitrofurantoina, fentoinas, propiltiouracilo y diclofenac, entre otras. Un grupo de investigadores japoneses reportó recientemente siete casos más de HAID, dentro de los cuales dos pacientes presentaron una etiología

vinculada a la ingesta de hierbas. Los autores subrayan la importancia del interrogatorio en la búsqueda del agente causal y concluyen que este tipo de entidad es mucho más frecuente de lo que se sospechaba hasta hace algunos años.⁵¹

Existen descripciones de casos vinculados a la exposición prolongada de compuestos, donde se han observado cuadros de cirrosis hepática con diferentes tipos de complicaciones (metotrexate, vitamina A, amiodarona).

La **colestasis** es uno de los terrenos de la hepatotoxicidad donde más se ha investigado el comportamiento de los fármacos.^a Existen firmes evidencias que indican que aquellas drogas excretadas por el hígado hacia la bilis son las más proclives a causar enfermedad colestática.^{52,53}

Los agentes que causan colestasis pueden llegar a esta situación bajo diferentes condiciones: (i) por aumento en la concentración del fármaco, (ii) por alteración genética en la expresión de las enzimas o transportadores y/o (iii) a través de una reducida concentración de antioxidantes como el glutatión. En forma similar a lo que ocurre con el daño de tipo hepatocelular, el compromiso colestático se puede producir por un efecto tóxico directo del fármaco o sus metabolitos sobre los diferentes tipos celulares dentro del hígado, o bien a través de una respuesta mediada por el sistema inmune.⁵⁴

Uno de los avances más importantes que contribuyó al mejor entendimiento de la colestasis por drogas fue la identificación del mecanismo celular implicado en la formación de la bilis y la descripción de proteínas transportadoras que posibilitan la captación sinusoidal y la secreción biliar de ácidos biliares y otros solutos orgánicos.^{55,56} Por lo menos catorce transportadores de drogas de membrana han sido reconocidos hasta la actualidad, y cada uno de ellos posee un lugar de acción y una función específica para un determinado grupo de drogas. Estudios en modelos de animales han demostrado que

a Sobre el tema, consúltese el artículo de los doctores Juan Pablo Arab, Esteban Glasinovic y Marco Arrese, p. 125.

las drogas que causan colestasis pueden inhibir la secreción de bilis y el transporte de ácidos biliares a varios niveles, incluyendo la captación y secreción a través de la membrana canalicular. Un claro ejemplo de esta situación es lo que ocurre con la inhibición de un transportador de membrana canalicular (Bsep), el cual puede ser inhibido en forma dosis-dependiente por la rifampicina, ciclosporina A, estolato de eritromicina, glibenclamida y troglitazona.^{57,58}

La colestasis inducida por drogas puede presentarse de forma aguda o crónica y puede imitar el comportamiento de otras enfermedades colestásicas tanto intra como extrahepáticas (tabla 3). La falta de reconocimiento de la culpabilidad de un fármaco que está causando una colestasis prolongada llevará seguramente a innecesarias maniobras diagnósticas y terapéuticas. Las drogas que causan injuria colestática presentan un amplio espectro de lesión hepática, desde cuadros mixtos (hepatocelular y colestático), compromiso del flujo biliar canalicular sin necrosis hasta una colangiopatía obstructiva con lesión del epitelio biliar a distintos niveles del árbol biliar.^{59,60}

Tabla 3. Clasificación de fármacos que inducen colestasis

<p>1. Intrahepática</p> <p>a) Aguda</p> <p>I. Colestasis sin hepatitis (pura o blanda)</p> <p>II. Colestasis más hepatitis con o sin granulomas (hepatocanalicular o mixta)</p> <p>III. Colestasis asociada a injuria ductal (ductular, colangiolar o colangiolítica)</p> <p>b) Crónica</p> <p>I. Injuria ductal leve</p> <p>II. Síndrome de desaparecimiento de conductos biliares (VBDS)</p> <p>III. Enfermedad que imita a la colangitis esclerosante primaria (CEP)</p> <p>2. Extrahepática</p> <p>I. Litiasis biliar</p> <p>II. Enfermedad que imita a la colangitis esclerosante primaria (CEP)</p>

- La *colestasis pura* (blanda) es aquella que no presenta daño hepatocelular y el pigmento bilirrubínico se acumula predominantemente en el hepatocito y el canaliculo, por lo que también es llamada de tipo canalicular. Los estrógenos son el ejemplo característico y su presentación clínica está frecuentemente asociada a prurito generalizado con GGT normal y un grado variable de malestar en el abdomen superior (anti-conceptivos orales).⁶¹
- La *hepatitis colestática* (hepatocanalicular) suele ser indistinguible de una hepatitis viral colestática y en ocasiones puede confundirse con un cuadro de obstrucción de la vía biliar. Puede además asociarse a fenómenos de hipersensibilidad, granulomas y daño ductal. El laboratorio está caracterizado por bajos niveles de aminotransferasas y un marcado aumento de fosfatasa alcalina y GGT.⁶²

Este tipo de hepatotoxicidad es uno de los más frecuentes en la práctica clínica y está asociado a un amplio número de fármacos. El diclofenac y la nimesulida son dos ejemplos paradigmáticos de esta entidad y suelen presentar cuadros clínicos muy similares.

Los signos y síntomas de inicio (ictericia, dolor abdominal y prurito) aparecen frecuentemente entre los 30 y 60 días de comenzada la ingesta del fármaco. La nimesulida además puede asociarse a cuadros severos que pueden evolucionar a insuficiencia hepática.⁶³⁻⁶⁶

- La *colestasis colangiodestructiva* se caracteriza por lesiones destructivas del epitelio biliar en el contexto de una colestasis crónica, definida como la injuria ductal o colangitis por fármacos que se prolonga más allá de 6 meses de comenzado el cuadro. Esta forma de hepatotoxicidad suele ser indistinguible de una cirrosis biliar primaria

tanto desde el punto de vista humoral como de la anatomía patológica. Desde el punto de vista clínico, lo interesante es que el cuadro comienza como una hepatitis colestática no relacionada con la dosis, de aparición retardada, severidad variable y que puede o no estar asociada a erupción cutánea y eosinofilia. Los síntomas aparecen frecuentemente entre una y 3 semanas luego de la ingesta, y en su evolución, el aumento de enzimas hepáticas (principalmente fosfatasa alcalina y GGT) puede persistir a pesar de la suspensión de la droga y de observarse con frecuencia una mejoría fluctuante en las enzimas de colestasis. El pronóstico es incierto y el cuadro puede resolverse entre 4 a 12 semanas o persistir por años y evolucionar a cirrosis biliar secundaria con enfermedad hepática terminal.⁶⁷

El mecanismo patogénico propuesto por algunos autores es de tipo inmunológico, generado sobre un terreno genéticamente predispuesto. Esto se basa en la hipótesis de que algunos metabolitos del fármaco producen un aumento en la presentación de péptidos inmunogénicos por el sistema mayor de histocompatibilidad tipo 1 sobre macrófagos, a su vez encargados de estimular el daño inducido por linfocitos T citotóxicos, los cuales perpetúan el mecanismo de injuria biliar. Un efecto de suma le agrega la liberación de citoquinas por las células peribiliares, alterando de esta forma la proliferación celular y disparando un cuadro de isquemia peribiliar que suele agravar la lesión preexistente.⁶⁸ Otros autores también han observado mayor toxicidad asociada a un determinado haplotipo en pacientes con demostrado cuadro de

colestasis por amoxicilina-clavulánico. Probablemente uno de los trabajos que más ha contribuido al entendimiento de su historia natural fue publicado hace más de diez años por Degott *et al.*,⁶⁹ quienes observaron en 8 pacientes a los que se realizó biopsias secuenciales que a un episodio inicial de colangitis aguda le siguieron cambios degenerativos y de fibrosis periductales. Los autores concluyen que probablemente la ductopenia sea consecuencia de la magnitud de la colangitis aguda inicial. En relación al tratamiento, hoy sabemos que esta entidad no responde a corticoides y en algunos casos puede tener una buena respuesta al ácido ursodesoxicólico. Sin duda, el trasplante hepático es la única terapéutica para los casos que irremediablemente evolucionarán a cirrosis biliar secundaria asociada a enfermedad hepática terminal.

- Por último, la colestasis septal o colangioesclerótica se caracteriza por producir un cuadro indistinguible del de la colangitis esclerosante primaria. Esta situación ha sido relacionada con la instilación de formalina intraquirúrgica dirigida a esterilizar quistes hidáticos y la infusión de floxuridina en la arteria hepática para el tratamiento de carcinomas metastáticos.

La **esteatosis**^b puede ser macrovesicular (a gran vacuola) o microvesicular (pequeña vacuola). La forma macrovesicular es una situación relativamente benigna en el corto plazo. Puede ser producto de una moderada reducción en la oxidación de los ácidos grasos y un incremento en la síntesis de lipoproteínas, además de una disminución en la secreción de VLDL asociada a triglicéridos. Es inducida por corticoides, amiodarona y metotrexate. La clínica es silente y la manifestación más frecuente es la hepatomegalia asociada a un leve aumento en las aminotransferasas y GGT. La esteatosis microvesicular, por su parte, corresponde

b Sobre el tema, consúltese el artículo de los doctores Juan Pablo Arancibia Poch y Javier Brahm Barril, p. 86.

habitualmente a una enfermedad grave asociada a insuficiencia hepática y encefalopatía. Puede ser inducida por el uso de tetraciclina endovenosa, ácido valproico y drogas antirretrovirales utilizadas para tratar al paciente portador del VIH (AZT y DDI).

Numerosas investigaciones han demostrado que la disfunción mitocondrial representa actualmente uno de los mecanismos más importantes de injuria hepática que involucra metabolitos reactivos que son generados a través del citocromo P-450.⁷⁰ Dependiendo de su naturaleza y severidad, las alteraciones mitocondriales son capaces de inducir desde una forma leve de enfermedad hepática hasta el desarrollo de una FHF. Este tipo de patrón histológico tiene como base fisiopatológica una importante inhibición en la oxidación de los ácidos grasos. Además del severo disturbio metabólico que termina en insuficiencia hepática, esta entidad suele vincularse a una profunda y precoz aparición de hipoglucemia, la que suele estar enmascarada por la presencia de encefalopatía. Asimismo, es una de las determinaciones de laboratorio que más tiempo tarda en normalizarse en aquellos casos que logran recuperarse espontáneamente.

También es muy interesante el resultado de algunas investigaciones que sugieren que diversas drogas pueden favorecer el depósito de lípidos en el hígado a través de alteraciones primarias en la homeostasis del tejido adiposo blanco. Si la utilización de estos compuestos no es interrumpida, la enfermedad puede progresar hacia esteatohepatitis, caracterizada por la presencia de necroinflamación y evolución a fibrosis. A pesar de que los mecanismos involucrados en este tipo de lesión hepática no son totalmente entendidos, la sobreproducción de radicales de oxígeno por parte de la mitocondria injuriada parecieran jugar un rol central en la fisiopatología del disturbio metabólico.

Es importante tener presente la multiplicidad de factores que pueden favorecer la toxicidad mitocondrial (genéticos, alcohol,

hepatitis C y obesidad). Los pacientes obesos y diabéticos representan un grupo de riesgo pues algunos fármacos pueden inducir una enfermedad hepática más severa (metotrexate, amiodarona), mientras otros pueden empeorar la esteatosis preexistente y transformarla en esteatohepatitis.⁷⁰

El **compromiso de tipo vascular** puede afectar cualquier territorio donde existan células endoteliales y producir dilatación sinusoidal, peliosis hepática, trombosis de las venas suprahepáticas (Budd-Chiari) o bien una enfermedad veno-oclusiva. Recientemente, este conjunto de entidades son reunidas bajo el nombre de síndrome de obstrucción sinusoidal. La obliteración completa de la vena central del lobulillo está clínicamente asociada a hipertensión portal post-sinusoidal con aparición de ascitis y en ocasiones várices esofágicas con riesgo de sangrado. Finalmente, los estrógenos también son capaces de producir trombosis de venas suprahepáticas, dilatación sinusoidal y peliosis hepática.

Dentro de los **tumores hepáticos** producidos por fármacos, el adenoma hepatocelular es el más frecuente y está asociado sobre todo al uso prolongado de estrógenos y raramente a esteroides anabólicos. Algunos de ellos pueden tener la potencialidad de desarrollar cambios de malignidad. La hiperplasia nodular focal también ha sido débilmente asociada al uso de anticonceptivos orales. Aunque el hepatocarcinoma (CHC) igualmente ha sido vinculado al consumo de estrógenos y esteroides anabólicos, son una rareza con las dosis utilizadas en la práctica clínica. El CHC inducido por fármacos suele ser bien diferenciado y en ocasiones de tipo fibrolamelar. La aflatoxina (un carcinógeno medioambiental producido por un hongo) ha sido implicada como factor causal tanto del CHC como del colangiocarcinoma. Raramente, el angiosarcoma puede aparecer en pacientes que trabajen en ambientes contaminados con monómero de vinilcloride (solvente), en individuos con

exposición prolongada a arsénico inorgánico y en aquellas personas que reciban tratamiento con andrógenos.¹⁴

MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD

La sospecha clínica de toxicidad hepática debe mantenerse aun cuando la droga en cuestión posea bajo o nulo potencial hepatotóxico. En estos casos, es muy importante tener en cuenta la relación temporal existente entre el comienzo del tratamiento farmacológico y el desarrollo de los síntomas. Luego de cualquier sospecha diagnóstica de hepatotoxicidad, la suspensión precoz del fármaco es obligatoria y uno de los pilares fundamentales del manejo terapéutico. En forma conjunta, debemos evaluar la severidad de la enfermedad y contar con elementos clínicos y de laboratorio que decidan si el paciente debe o no ser hospitalizado (prolongación del tiempo de protrombina, encefalopatía hepática, vómitos incoercibles, profunda astenia y anorexia).

Deben tomarse medidas específicas según el grado y tipo de complicación producidos por el medicamento. Por ejemplo, realizar una precoz derivación a la unidad de trasplante hepático en aquellos casos de encefalopatía hepática en el contexto de una necrosis hepática masiva. Debemos además administrar N-Acetilcisteína (NAC) dentro de las primeras 48 horas luego de la ingesta de dosis tóxicas de paracetamol en aquellos pacientes que desarrollen una hepatitis fulminante.⁷¹ El objetivo de esta maniobra es aumentar los depósitos de glutatión intrahepático que fueron masivamente depletados por la toxicidad del acetaminofén. Un estudio reciente mostró que la administración precoz de NAC intravenosa fue beneficiosa en individuos que presentaron FHF asociada a otros agentes no relacionados con el paracetamol.⁷² En este ensayo prospectivo y doble ciego, los pacientes con hepatitis fulminante no relacionadas al paracetamol fueron aleatorizados a

recibir una infusión de NAC o placebo durante 72 horas. A pesar de que la sobrevida a 3 semanas no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos, la sobrevida libre de trasplante fue superior en aquellos enfermos que recibieron NAC (40% frente a 27%, $P=0,043$). Los mayores beneficios de la terapia con NAC fueron observados en los pacientes que presentaron un coma grado I-II (52% frente a 30% de sobrevida libre de trasplante), pero no en aquellos con avanzado grado de coma (III-IV). Los resultados de este estudio sugieren fuertemente que la infusión de NAC intravenosa debe ser utilizada en todos los casos que lleven a FHF de tipo idiosincrásico independientemente del fármaco culpable.

El suplemento de vitaminas liposolubles suele ser útil en los cuadros de colestasis crónica, complementado con la administración de colesteramina en aquellos pacientes que presenten prurito intolerable.⁷³⁻⁷⁵

La indicación de corticosteroides queda reservada solo para aquellos cuadros que se asocian a hipersensibilidad, como ocurre con la carbamazepina.⁷⁶ La indicación de corticoterapia dirigida a mejorar la gravedad del compromiso hepático es controvertida y no existen en la literatura datos contundentes que avalen su utilización de rutina.^{77,78}

La S-Adenosil Metionina (SAME) demostró ser útil en la colestasis por estrógenos, mejorando el cuadro clínico y humoral. Finalmente, la administración de ácido ursodesoxicólico debiera intentarse en aquellos pacientes con cuadros colestáticos crónicos muy sintomáticos y ante la sospecha de evolución a ductopenia (resultados controvertidos). El trasplante hepático queda reservado para aquellos casos portadores de una cirrosis descompensada y vinculados a un amplio espectro de lesión histológica (biliar, vascular o hepatocelular).

La readministración del fármaco hepatotóxico o alguno perteneciente a la misma familia debe ser absolutamente contraindicada en

tratamientos futuros. Sin embargo, la ingestión accidental y descuidada del mismo compuesto suele ser un hecho común, sobre todo en pacientes añosos. También debe contraindicarse la administración simultánea de medicamentos con reconocida capacidad de inducir enzimas del citocromo P-450 que puedan incrementar la toxicidad de otros agentes potencialmente dañinos. Asimismo, en la medida de lo posible, también se debe evitar las drogas con potencial hepatotóxico en grupos de riesgo (desnutridos, obesos, alcohólicos, ancianos y pacientes con SIDA).

Por último, durante la administración de sustancias con reconocido antecedente de injuria hepática (isoniazida-rifampicina), no podemos omitir el control periódico de aminotransferasas, el cual obviamente puede tener un valor adicional solo en aquellos casos no asociados a un mecanismo inmunoalérgico.

VALOR DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA HEPATOTOXICIDAD

La investigación de la genética en hepatotoxicidad va camino a un tipo de medicina personalizada que seguramente marcará en el futuro una nueva era en la detección de compuestos con potencial hepatotóxico, mejorando de esa forma el conocimiento de los mecanismos implicados en la injuria.

La investigación del DILI ha logrado dos importantes avances: (i) la identificación de factores de riesgo genéticos asociados a mayor sensibilidad, especificidad y eficacia y (ii) nuevos conceptos sobre mecanismos de DILI e interacciones entre factores de riesgo genéticos y medioambientales.⁷⁹

Ha quedado atrás un largo período de lento progreso en las investigaciones genéticas. Actualmente, gracias a la conducción de estudios genómicos (GWAS), es posible identificar variantes comunes que confieren un bajo riesgo de enfermedad (“variantes de bajo riesgo”). Hasta hace muy poco tiempo

los factores de riesgo para DILI eran estudiados en ensayos de asociación genética de casos y controles (CGAS), mientras la actual tecnología posee una mayor velocidad y menor costo. De todas formas, la predicción de DILI es una situación compleja que todavía necesita tiempo de investigación. Algunos estudios han sido diseñados para establecer el mayor o menor riesgo individual que presentan algunos pacientes al recibir determinados agentes terapéuticos. Un ejemplo válido en relación con esto último es lo que ocurre con la administración de abacavir: un estudio de despistaje genético pretratamiento (HLA B*5701) demostró reducir significativamente la toxicidad por hipersensibilidad inducida por este fármaco, confiéndole un valor predictivo negativo (VPN) del 100% (FG1). Sin embargo, debido a su mayor complejidad, estos resultados no son fácilmente equiparables cuando se toma en cuenta la toxicidad de tipo idiosincrásico. A pesar de que algunas variantes genéticas de alto riesgo aún desconocidas pueden jugar un papel importante en la producción de hepatotoxicidad, es fundamental tener en cuenta que las interacciones entre varios factores de riesgo son un requerimiento necesario para el desarrollo de una lesión infrecuente inducida por fármacos, la cual afecta diferentes pasos en los mecanismos de daño hepático.

Una de las asociaciones más fuertes en la farmacogenética fue la observada para el antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II y la N-acetiltransferasa (NAT 2). La asociación con estos tipos de genes del HLA son droga-específico, aun cuando algunos componentes han mostrado una asociación genética con los mismos alelos. El mecanismo implicado para esta asociación de HLA compromete probablemente una respuesta en células T dirigida hacia aductos de complejos droga-proteína o de droga sola. Un claro ejemplo de la ausencia enzimática de NAT2 es la relacionada a la injuria hepática inducida por isoniazida en acetiladores lentos, presumiblemente por

Tabla 4. Factores de riesgo genéticos que impactan en la inducción de DILI⁷⁹

Factores	Ejemplos
Enzimas metabolizadores	> formación de ROS
Enzimas del citocromo P-450	CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2C8
N-Acetiltransferasa tipo 2 (NAT2)	> toxicidad por isoniazida en acetiladores lentos
Uridin difosfato glucoroniltransferasa	> riesgo de toxicidad por diclofenac
Glutación S-transferasa	> riesgo de toxicidad por DAINE
Antígeno humano leucocitario (HLA)	> riesgo de daño por flucloxacilina
Regulación de respuesta inmune e inflamación	> riesgo el polimorfismo de IL-10 e IL-4 en toxicidad con diclofenac
Estrés oxidativo	SOD2 y > toxicidad por varias drogas
Transporte transmembrana de proteínas	Mutante ABCB11(Asp676yr) asociada a colestasis por fluvastatina
Polipéptido transportador de anión orgánico 1B1	> inducibilidad de CYP3A4 por PXR nuclear y > toxicidad por paracetamol y INH

SOD2: superóxido dismutasa 2; ROS: especies reactivas de oxígeno; DAINE: drogas antiinflamatorias no esteroideas; PXR: receptor X pregnane; INH: isoniazida

la acumulación de metabolitos tóxicos.⁸⁰ Por otra parte, se ha publicado recientemente una asociación entre el HLA clase II DRB1*1501 y hepatotoxicidad vinculada a la administración de amoxicilina/clavulánico, además de toxicidad hepática inducida por flucloxacilina y el HLA clase I B*5701.⁸¹ La tabla 4 resume los factores genéticos que favorecen la aparición de DILI.

PERSPECTIVAS FUTURAS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD

El progreso en el conocimiento de la hepatotoxicidad se ha visto entorpecido por la variable e impredecible presentación y curso clínico de la enfermedad. Sin embargo, las reuniones de expertos han contribuido a identificar instrumentos de causalidad y también a estandarizar la nomenclatura, ambos avances de gran ayuda en el manejo clínico del DILI.

Se podría generalizar la correcta utilización de las escalas diagnósticas realizando reuniones de consenso para discutir cómo completar los instrumentos de causalidad (RUCAM y M&V), generando una consistencia definitiva en los sistemas de puntuación diagnóstica.

Crear una nueva puntuación de causalidad reproducible, confiable y fácil de usar no es tarea sencilla. Este sistema debería ser computarizado y utilizar en forma rápida la información clínica disponible de todos los fármacos y prescindir en lo posible de determinaciones subjetivas. El futuro en este campo depende fundamentalmente del esfuerzo colaborativo utilizando criterios diagnósticos consensuados y nomenclatura estandarizada.

En lo que respecta a la farmacogenética, debemos saber que se han definido nuevos conceptos sobre mecanismos patogénicos. Recientes investigaciones han identificado drogas específicas y factores de riesgo genéticos no específicos para DILI. Algunos resultados sugieren que la variabilidad genética del HLA para muchas drogas es el factor de riesgo más importante relacionado con DILI, mientras que la variabilidad de otros factores como el estrés oxidativo también puede jugar un papel importante.

En contraste con este concepto, el polimorfismo de las enzimas metabolizadoras de drogas podría tener un papel menos protagónico que el que se le asignó en el pasado.

El mejor conocimiento de algunos mecanismos patogénicos ha impulsado el desarrollo de nuevos tratamientos: inhibidores

enzimáticos, agentes antioxidantes y potentes drogas antiinflamatorias como los anti-TNF alfa, entre otros.

Por otra parte, la mayor identificación de factores de bajo riesgo y sus complejas y poco comprendidas interacciones justifica la incapacidad que aún tenemos para diagnosticar con cierto grado de certeza la hepatotoxicidad de tipo idiosincrásica. Desafortunadamente, es probable que esta situación no cambie en un futuro muy cercano. Hasta que la farmacogenética no se transforme en una herramienta vital en el diagnóstico de la hepatotoxicidad, cualquier droga sospechosa de estar causando DILI en la práctica clínica debe ser descontinuada.

Por último, y ante la carencia de un registro de hepatotoxicidad en Latinoamérica, estamos trabajando intensamente en la creación de una red hispano/latinoamericana de hepatotoxicidad, la que contará con una base de datos que registre la incidencia y características de la injuria hepática en nuestros países.⁸²

Las estrategias planteadas para cumplir con los objetivos principales del proyecto serán:

- Identificar los casos sospechados de hepatotoxicidad y volcarlos en una base de datos en la página web de la Asociación Latinoamericana de Hepatología (ALEH).
- Realizar una historia clínica minuciosa, privilegiando los datos brindados por el paciente en una entrevista personalizada en cada caso sospechado de hepatotoxicidad. En esta se debe descartar hierbas y otros agentes etiológicos, al mismo tiempo que constatar prolijamente las fechas de comienzo y terminación de la ingesta del tóxico implicado.
- Analizar minuciosamente los datos y cuantificar el riesgo. La información será enviada al centro coordinador (Universidad de Málaga), donde, sobre

la base de un protocolo diseñado para tal efecto, tres expertos independientes valorarán el potencial rol del fármaco en la producción de hepatotoxicidad. Si es considerada una reacción hepatotóxica, se le aplica la escala CIOMS para asignarle una puntuación numérica que será posteriormente convertida en una categoría de probabilidad. Estos protocolos serán luego archivados en una base de datos.

- Obtener muestras biológicas de los pacientes con hepatopatía tóxica para realizar estudios genéticos y de biomarcadores que serán estudiados en la Universidad de Málaga y, con base en estos resultados, intentar clarificar mecanismos patogénicos del daño hepático.
- Crear un banco de muestras biológicas.
- Analizar toda la información recolectada y elaborar artículos para enviar a revistas indexadas con revisiones de pares, mostrando las características de la hepatotoxicidad en Latinoamérica.

CONCLUSIONES

Sin duda alguna, el campo de la hepatotoxicidad está pasando por un momento floreciente de investigaciones y adelantos farmacogenéticos que impactarán a corto plazo en el manejo clínico de los pacientes. En lo que respecta a factores genéticos asociados al DILI, el resultado de las investigaciones se está lentamente acercando al objetivo más importante: lograr una *medicina personalizada* y basada en la farmacogenómica. En tal sentido, la identificación de fenotipos del HLA para varios compuestos viene abriendo un nuevo camino en la investigación (flucloxacilina, abacavir).

Por otra parte, la geografía y las variaciones étnicas impactan en la incidencia de la injuria hepática inducida por algunos medicamentos. Un ejemplo clásico es la toxicidad por paracetamol como la causa número uno

de FHF en el Reino Unido y EE. UU., mientras que ningún caso ha sido identificado con este compuesto en series reportadas en otros países del mundo.

A pesar de los grandes esfuerzos realizados por grupos de expertos en la confección de escalas diagnósticas cada vez más confiables, el diagnóstico de DILI continúa siendo de exclusión. Aun cuando la medición de la causalidad es cada vez más objetiva, los esfuerzos de los expertos se ven frecuentemente entorpecidos por la pobre calidad del material enviado para el análisis de los casos problema.

Un objetivo futuro es crear un sistema computarizado propuesto en una reunión reciente del NIH. Este podría ofrecer información completa sobre hepatotoxicidad en una base de datos que contemple períodos de latencia, patrones de injuria y la evolución del daño generado por fármacos específicos. Este proyecto ayudará a determinar la causalidad de una droga con mayor precisión para viejos y nuevos fármacos que ya han sido asociados a algún grado de toxicidad hepática.

La relativa falta de biomarcadores genéticos confiables para predecir injuria hepática en los estudios de pre y postmarketing implica que debemos continuar revalorizando la ALT para identificar pacientes con cuadros de hepatotoxicidad en curso. Sin embargo, el campo de la farmacogenómica ya mostró resultados lo suficientemente alentadores como para predecir daño hepático asociado a diversos agentes terapéuticos.

Seguramente, en algunos años el diagnóstico de hepatotoxicidad contará con una metodología estandarizada tan efectiva como lo es actualmente la biología molecular para las hepatitis virales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bessone F, Guerrina C. Hepatotoxicidad por fármacos. En: Greca A, Gallo R, Parodi R, editores. Medicina ambulatoria. Rosario: Corplus; 2007. p. 219-35.
2. Feuer G, De la Iglesia FA, editores. Drug-induced hepatotoxicity. Nueva York: Springer; 1996. p. 155-84.
3. Kaplowitz N. Drug induced hepatocellular injury and cholestasis. En: Mechanisms of acute and chronic liver diseases. Potgraduate course. AASLD 2002;79-86.
4. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.
5. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
6. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish university hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1187-95.
7. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Acute and clinically relevant drug induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71-80.
8. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009;32:55-68.
9. Zimmerman HJ, Ishak, KG. Hepatic injury. En: Scheuer R. Pathology of the liver. 3.^a ed. Oxford: Churchill & Co.; 1994. p. 563-634.
10. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, et al. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:64-7.
11. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8.
12. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-5.
13. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.
14. Rancumar D, La Brecque D. Drug-induced liver disease and environmental toxins. En: Hepatology. A Text Book of Liver Disease. 4.^a ed.

- Volumen II. Saunders: Zakim & Boyer; 2003. p. 755-838.
15. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
 16. Watkins P. The cytochromo P450: implications in prevention and treatment of drugs induced liver disease. Liver injury update. Post-graduate course. AASLD 1997:63-9.
 17. Blough ER, Wu M. Acetaminophen: beyond pain and fever-relieving. *Front Pharmacol* 2011;2:72.
 18. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009;58(11):1555-64.
 19. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56(4):958-76.
 20. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:755-74.
 21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
 22. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-99.
 23. Burt AD. Primary biliary cirrhosis and other ductopenic diseases. *Clin Liver Dis* 2002;6(2):363-80.
 24. Lucena MA, Camargo R, Andrade R, Pérez-Sánchez C, Sánchez de La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33(1):123-30.
 25. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007;13:329-40.
 26. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:329-44.
 27. García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Alim Pharmacol Ther* 2008;27:780-9.
 28. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52(2):730-42.
 29. Bénichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
 30. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
 31. Maria V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
 32. Matsumoto T, Horiiken N, Abe M, et al. Diagnosis of drug-induced liver injury in Japanese patients by criteria of Consensus Meetings in Europe. *Hepatol Res* 2003;25:1-7.
 33. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Chalasani N, Bonacini M, Fontana RJ, et al. Comparison between expert opinion and RUCAM or assignment of causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010;51(6):2117-26.
 34. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52(6):2065-76.
 35. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2396-404.
 36. Triantafyllou K, Vlachogiannakos J, Ladas SD. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(2):203-15.
 37. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009;49(6):2001-9.
 38. Chandy GM, Chandy R. Drug induced liver diseases in the elderly. *Journal of The Indian Academy of Geriatrics* 2008;2(4):68-71.
 39. Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:897-918.
 40. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, et al. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51(2):615-20.

41. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010;138(7):2246-59.
42. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981;141:333-42.
43. Habibollahi P, Mahboobi N, Esmaeili S, Safari S, Dabbagh A, Moayed Alavian S. Halothane-induced hepatitis: a forgotten issue in developing countries. *Hepat Mon* 2011;11(1):3-6.
44. Hautekeete ML. Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58(3-4):290-6.
45. Calderón RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, et al. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85(4):349-56.
46. Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, et al. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010;340(2):89-93.
47. Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1021-41.
48. Barshop N, Capparelli E, Pharm D, Sirlin C, Schwimmer J, Lavine J. Acetaminophen pharmacokinetics in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):198-202.
49. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56(2):374-80.
50. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhäuser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51(6):2040-8.
51. Sugimoto K, Ito T, Yamamoto N, Shiraki K. Seven cases of autoimmune hepatitis that developed after drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54(5):1892-3.
52. Fallon MB, Anderson JM, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. En: Schiff L, Schiff ER, editores. *Disease of the liver*. 7.^a ed. Filadelfia: JB Lippincott; 1993. p. 343-62.
53. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481-9.
54. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:755-74.
55. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
56. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug induced cholestasis. *Hepatology* 2006;44:778-87.
57. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Steiger B, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:223-31.
58. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:422-30.
59. Geubel AP, Sempoux CL. Drug and toxin-induced bile duct disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1232-38.
60. Zimmerman HJ. Intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med* 1979;139:1038-45.
61. Liebermann DA, Keefe EB, Stenzel P. Severe and prolonged oral contraceptives jaundice. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:145.
62. Geubel A, Rahier J. Drug-induced bile duct injury. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, editores. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona: Masson S.A.; 1997. p. 239-45.
63. Bessone F, Colombato L, Fassio E, Reggiardo MV, Vorobioff J, Tanno H. The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflamm & Anti-Allergy Agents Med Chem* 2010;9:555-65.
64. Bessone F, Tanno H. Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:200-5.
65. Bessone F. Non-Steroideal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010;16(45):5651-61.
66. Banks AT, Zimmerman HJ, Ihak KG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995;22:820-7.

67. Manmeet S, Sánchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011;53:1377-87.
68. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):31.
69. Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semi-quantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;15:244.
70. Begriche K, Assart J, Robin M-A, Borgne-Sánchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol* 2011;54:773-94.
71. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:342-9.
72. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
73. Marino G, Zimmerman HJ, Lewis JH. Management of drug-induced liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:38-48.
74. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drugs and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:95-132.
75. Levy C, Lindor KD. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2003;7:311-30.
76. Dertinger S, Dirschmid K, Vogel W, Drexel H. Immunosuppressive therapy for carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome and hepatitis. *J Hepatol* 1998;28:356-7.
77. Bacardi R. Report from the European Association for the Study of the Liver (EASL). Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure. *Gut* 1979;20:620-3.
78. Dechene A, Treichel U, Gerken G, et al. Effectiveness of a steroid and ursodexychoic acid combination therapy with drug-induced subacute liver failure. *Hepatology* 2005;42:358A.
79. Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010;52(2):748-61. Review.
80. Daly A y Day C. Genetic Association Studies in Drug-Induced Liver Injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:400-11.
81. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-9.
82. Bessone F, Hernández N, Dávalos M, Bruguera M, et al. Building a Spanish-Latin American network on drug induced liver injury: much to get from a joint collaborative initiative. *Ann Hepatol* 2012. En preparación.

⇐ FERNANDO BESSONE



Hepatopatías colestásicas: cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria

ADELINA LOZANO MIRANDA ◀

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Definición

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que compromete a los colangiocitos de los conductos biliares interlobares del hígado. También es conocida como colangitis linfocítica granulomatosa crónica, clásicamente asociada a la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) circulantes.¹⁻³ Fue descrita por primera vez por Addison y Gull en 1851,⁴ pero el término “cirrosis biliar primaria” data de 1949, cuando se publicó una serie de 18 pacientes con características de CBP.⁵

Epidemiología

La CBP puede presentarse en todos los grupos étnicos y representa hasta el 2% de las muertes por cirrosis. Afecta predominantemente a mujeres, en una proporción de 9-10:1. El pico de incidencia más frecuente es la quinta década de la vida.^{1,2,6} La incidencia y prevalencia varían, siendo de 0,7 a 49 y de 6,7 a 402 por millón de habitantes, respectivamente.^{2,6} Las más altas incidencia y prevalencia se registran en el hemisferio norte,^{2,6} donde 1 a 6% de los pacientes tienen un

miembro de la familia afectado; las combinaciones madre-hija o hermana-hermana son las más reiteradas.⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de CBP se basa en tres criterios: (i) elevación de los indicadores bioquímicos de colestasis por más de 6 meses (fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa); (ii) presencia de AMA en el suero, la que es altamente específica para la enfermedad; y (iii) características histológicas en la biopsia de hígado.^{1,7-9} Los tres criterios hacen el diagnóstico definitivo, sin embargo, los criterios (i) y (ii) o (iii) son suficientes para el diagnóstico considerando la alta especificidad de los AMA y la histología.^{1,2}

En ausencia de AMA, la colangioresonancia es obligatoria para excluir colangitis esclerosante primaria.³ Si el AMA es negativo y la colangiografía normal, el siguiente paso es la biopsia hepática.³

La utilidad de la biopsia hepática ha sido cuestionada en pacientes AMA positivos,^{6,9} pero la biopsia hepática ayuda a diferenciar las enfermedades hepáticas colestásicas que son AMA negativas, sobre todo los síndromes ductopénicos, las infiltraciones hepáticas (p. ej. linfomas) o la ductopenia inducida por fármacos.^{a,5} Diversos reportes han

a Sobre el tema, consúltese el artículo del Dr. Fernando Bessone, p. 91.

demostrado que hasta 15% de los pacientes puede tener características de hepatitis autoinmune y CBP simultáneamente, de allí que la hepatitis autoinmune (HAI) debe ser considerada en el diagnóstico diferencial, en particular cuando hay elevación significativa de aminotransferasas.³

Los AMA no son detectables en 5 a 10% de los pacientes,⁹ pero la enfermedad parece ser idéntica a los pacientes AMA positivos.^{9,10} Las enzimas hepáticas elevadas en suero son la más temprana evidencia: gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina y aminotransferasas (ALT, AST) en orden descendiente de sensibilidad, pero a cada una le falta especificidad. Por otro lado, la bilirrubina estará elevada solo en los estadios avanzados de la enfermedad.^{3,9}

La entidad denominada colangitis autoinmune tiene anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y altos niveles de IgG, con cuadro clínico, laboratorio y cambios histológicos de colestasis en ausencia de AMA, es decir, CBP AMA negativa.^{3,11,12} Histológicamente, las características groseras de la CBP AMA positiva y la CBP AMA negativa son las mismas, y la histopatología de destrucción de los conductos biliares por un proceso linfocítico y granulomatoso favorecen el uso del término “colangiopatía autoinmune”.¹² El tratamiento médico de los pacientes CBP AMA negativos debería seguir la misma guía de los CBP AMA positivos.¹¹

Hasta en 70% de los pacientes con CBP se reporta niveles elevados de IgM^{1,3} y puede verse también elevaciones de la IgG, sobre todo en los pacientes AMA negativos.^{1,12} Los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antimúsculo liso (AML) pueden presentarse hasta en la mitad de los casos.^{1,12} En el Perú,¹⁰ 32% de nuestros pacientes presentó ANA positivos y 18% AML positivos al momento del diagnóstico.

Considerando que el tratamiento de la CBP es de larga duración, es importante establecer bien el diagnóstico. En tal sentido, debemos

considerar las enfermedades que figuran en la tabla 1 para el diagnóstico diferencial.

Historia natural

La CBP progresa irreversiblemente a tres estados: (i) cirrosis; (ii) fase terminal definida, cuando la bilirrubina llega a 6 mg/dl con o sin sangrado variceal, encefalopatía o ascitis; y (iii) muerte, a menos que el paciente sea trasplantado.² La progresión proyectada desde la primera vez que se detectan los AMA hasta la muerte en pacientes no tratados es de 20 a 22 años.^{13,14} Los pacientes pueden permanecer asintomáticos por muchos años.³ Se ha identificado cuatro fases de la CBP¹⁵ (tabla 2), cuya duración varía de paciente a paciente.

No se ha encontrado factores que predigan qué pacientes se volverán sintomáticos. Por

Tabla 1. Diagnóstico diferencial en CBP¹

- Litiasis coledociana
- Obstrucción extrahepática mecánica del conducto biliar (tumores, quistes, estenosis postquirúrgicas)
- Colangitis esclerosante primaria (CEP) si AMA es negativo
- Enfermedad grasa hepática, alcohólica o no alcohólica
- Hepatitis viral colestásica
- Hepatitis granulomatosa/sarcoidosis
- Hepatitis autoinmune
- Ductopenia idiopática del adulto
- Colestasis intrahepática benigna recurrente
- Colestasis inducida por drogas

Tabla 2. Fases clínicas de la CBP¹³

- 1. Pre clínica**
- AMA reactivo en suero y/o epitelio biliar
- 2. Asintomática**
- Pruebas hepáticas elevadas
- 3. Sintomática**
Sistémico
- Fatiga, prurito, hipertensión portal
- Várices, ascitis y edema periférico
- 4. Insuficiencia hepática**
- Ictericia progresiva, encefalopatía hepática, falla hepática

otro lado, la fase asintomática no necesariamente indica que los pacientes están en un estadio inicial de la enfermedad. Apenas se conoce por qué algunos pacientes permanecen asintomáticos y luego experimentan progresión a falla hepática.⁵

Cuadro clínico de la CBP

Enfermedad asintomática

La fase asintomática se caracteriza por la anormalidad de las enzimas hepáticas en ausencia de síntomas.¹³ La anormalidad de laboratorio más temprana puede ser una discreta elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT), pero esto puede progresar a un modelo de colestasis con elevación de la fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa.¹³ Los síntomas se desarrollan en dos a cuatro años en la mayoría de los pacientes asintomáticos que no fueron tratados, aunque un tercio de estos puede permanecer libre de síntomas por muchos años.^{13,15} La supervivencia a los diez años de los pacientes asintomáticos es de 50 a 70%, mientras que la media de supervivencia para los pacientes sintomáticos es de 5 a 8 años desde el inicio de los síntomas.¹⁶ No se puede predecir el desarrollo de síntomas por las pruebas de bioquímica sérica ni por la histología hepática.¹⁶ Los síntomas que se presentan más tempranamente son la fatiga y el prurito.^{3,8,15}

Enfermedad sintomática

Fatiga. La fatiga es el síntoma más común de la CBP, cuya presencia se ha reportado hasta en 85% de los pacientes.^{3,6,9,17,18} En un estudio longitudinal¹⁵ de cuatro años de duración, se observó que la fatiga suele ser estable en el tiempo en todos los pacientes y que solo aquellos trasplantados experimentaron

mejoría. En este mismo estudio, en un análisis multivariado se encontró que la fatiga es un predictor independiente de mortalidad, particularmente de muerte cardíaca. Se ha reportado que ni el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) ni el trasplante pueden mejorar este síntoma discapacitante,^{6,17} y tampoco el tratamiento antidepresivo.¹³ La fatiga es el síntoma que tiene más impacto en la calidad de vida del paciente con CBP.¹⁸

La patogénesis es probablemente multifactorial,^b incluyendo enfermedades del sistema nervioso central, del sistema nervioso autónomo, niveles anormales de citoquinas, adiponectinas o metabolitos de la progesterona. La depresión subclínica y diferentes grados de disfunción mitocondrial muscular periférica también pueden estar asociados con la patogénesis.^{2,6,9,18-20}

El grado de fatiga no está vinculado con el estadio histológico, el grado de disfunción hepatocelular ni los niveles de autoanticuerpos.^{6,17,18}

En los pacientes con fatiga se debe investigar otras comorbilidades, como hipotiroidismo, anemia, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y depresión como parte del diagnóstico diferencial.^{13,20}

La evaluación del grado de fatiga ha sido posible por el desarrollo de variados instrumentos como la escala de impacto de la fatiga (FIS), el examen de CBP-40 y la escala de severidad de la fatiga (FSS).²⁰

Prurito. El prurito parece ser el síntoma más típico de la CBP y está presente en 20 a 86% de los pacientes.^{6,9,10,21,22} La pregunta que surge es por qué algunos pacientes que tienen CBP no experimentan prurito. Al respecto, algunos trabajos intentan explicar la variabilidad interindividual mediante el estudio de determinados polimorfismos genéticos.^{21,22}

En un estudio de 770 pacientes con CBP, el riesgo acumulado de presentar prurito fue

b Para mayores detalles, consúltese el artículo de los doctores Juan Pablo Arab, Esteban Glasinovic y Marco Arrese, p. 125.

de 19, 45 y 57% al año, 5 años y 10 años respectivamente;¹⁴ y de 13, 31 y 47% en el grupo de pacientes previamente asintomáticos.²³ Por lo general, el inicio del prurito precede al de la ictericia por meses o años,^{9,17} es usualmente más intenso en las noches, puede interrumpir el sueño y conducir a ideas suicidas.^{13,17} Aunque la severidad y presencia del prurito varía de un día a otro, este no desaparece permanentemente a menos que se haya iniciado una terapia efectiva, o paradójicamente, si se desarrolla insuficiencia hepática.^{9,13,17,22}

La presencia de prurito es independiente del grado de colestasis o de los niveles de ácidos biliares plasmáticos y de bilirrubina sérica o el estadio histológico.^{6,9,21,22} Más aún, en casos de falla hepática se observa una tendencia a la desaparición del prurito a pesar de que los valores de los ácidos biliares se encuentran generalmente elevados.

La teoría más aceptada para explicar el prurito es la presencia de un tono opioide endógeno aumentado. Es conocido que el aumento en la actividad opioide en la zona central puede provocar prurito a través de receptores de tipo mu, lo que se demuestra con la administración de morfina intratecal.²⁴ Por otra parte, el uso de antagonistas opiáceos disminuye el prurito en los pacientes con colestasis.²² Se ha demostrado un aumento de la producción hepática de opioides endógenos en animales con colestasis.²²

Hipertensión portal. En contraste con pacientes que adolecen de otras enfermedades hepáticas, el desarrollo de las várices esofágicas e incluso el sangrado variceal se han reportado antes que la ictericia y antes de que se documente histológicamente la cirrosis.^{3,7,9,13} Esto podría ocurrir porque la hipertensión portal presinusoidal causada por hiperplasia nodular regenerativa está a veces presente o existe una intensa inflamación periportal.¹³ El estadio histológico y los niveles de bilirrubina sérica son predictores de várices esofágicas.¹⁵

La ascitis puede estar presente hasta en 20% de los pacientes con CBP y el sangrado por várices en 10,5% después de diez años de seguimiento.¹⁵ La perspectiva de vida de estos pacientes es corta: después del desarrollo de várices, la sobrevida a tres años es de 59%; y después del sangrado variceal, es de 46%.¹⁵ Se ha observado que los pacientes tratados con AUDC tienen menos riesgo de desarrollar várices esofágicas que aquellos que recibieron placebo.¹⁵

Insuficiencia hepática. La fase de insuficiencia hepática se caracteriza por el empeoramiento de la ictericia. La sobrevida promedio si la bilirrubina es de 2,0 mg/dl, es de cuatro años; y si la bilirrubina llega a 6,0 mg/dl, el tiempo medio de sobrevida es de solo dos años.¹³ La encefalopatía ocurre frecuentemente en esta fase. Paradójicamente, el prurito, la fosfatasa alcalina y el colesterol pueden también mejorar en la fase preterminal.¹⁵

Consecuencias de la colestasis crónica

Otros hallazgos en la CBP de larga duración incluyen: hiperlipidemias, mala absorción de grasas y osteoporosis. La prevalencia de osteoporosis en la CBP varía desde 20 a 90% dependiendo de los criterios diagnósticos y la severidad de la enfermedad.²⁵ Los factores predictivos de osteoporosis son múltiples: edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC), severidad de la colestasis y estadio histológico. Los pacientes con estadio histológico avanzado tienen hasta cinco veces más riesgo de desarrollar osteoporosis que aquellos con estadios I y II.³ Se ha visto que existe un riesgo incrementado de fracturas espontáneas y un aumento de la morbimortalidad.²⁶ Se ha observado que la osteoporosis en la CBP es más alta que en un grupo control de la población.³ En un estudio preliminar caso-control con 50 pacientes con CBP (aún no publicado) realizado en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima hemos encontrado resultados similares. La hiperlipidemia asociada con CBP no parece estar

relacionada con el incremento del riesgo de eventos ateroscleróticos. Por eso, la necesidad de tratamiento debería ser evaluada de manera individual sobre la base de factores de riesgo adicionales conocidos.^{9,27,28}

Los problemas de mala absorción e hipovitaminosis se evidencian en estadios avanzados de la enfermedad.^{6,7,9} La incidencia de carcinoma hepatocelular es de 5,9% en los estadios III y IV, y más frecuente en varones.^{6,16}

Enfermedades autoinmunes asociadas

Los pacientes con CBP pueden presentar a lo largo del tiempo una o más de una enfermedad autoinmune extrahepática. Los porcentajes van desde 32 a 84%, habiéndose observado: disfunción tiroidea, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome CREST completo o incompleto (calcicosis cutis, síndrome de Reynaud, desórdenes de la motilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias), síndrome Sicca hasta en 70% de los pacientes, enfermedad celiaca en 6% y esclerodermia en 8%.^{3,6,10,17,29} También se asocian, aunque con menos frecuencia, la púrpura trombocitopénica autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la polimiositis, entre otras.^{3,17,30} El riesgo de síndrome de Sjögren y de enfermedad de Reynaud es de 3 a 14 veces más frecuente en pacientes con CBP que en sujetos control.^{29,31} Análisis multivariados sugieren que el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico son factores de riesgo para CBP.^{17,29,31} Estas asociaciones soportan la hipótesis de la susceptibilidad genética como factor predisponente para CBP.^{17,29}

Histología

La adecuada interpretación de la biopsia debe tener en cuenta algunas consideraciones: (i) el hígado no está uniformemente afectado y (ii) la biopsia puede mostrar varios estadios en una sola muestra; por consiguiente, el estadiaje estará basado en la lesión

más avanzada.^{1,6,7} Para minimizar errores, se considera que la muestra debe tener por lo menos 10 espacios porta.^{3,17}

Los sistemas de estadiaje histológico en CBP son diversos. Estos han dividido al modelo histológico en estadios diferentes basados en el grado de fibrosis, inflamación y daño de los conductos biliares^{3,6,17} (tabla 3). El estadio I está caracterizado por daño ductular o inflamación portal, mientras que el estadio IV muestra evidencia de cirrosis. En los estadios II y III cada sistema de estadiaje tiene su propio criterio, indicando el grado de daño ductular, cambios inflamatorios o fibrosis.^{3,6,17}

Factores pronósticos en la CBP

Considerando que el curso clínico es variable entre los pacientes, identificar los factores pronósticos resulta útil para el manejo adecuado y para definir el tiempo oportuno de trasplante. Muchos modelos matemáticos han sido propuestos: el europeo, Oslo, Mayo, Barcelona y Newcastle. De todos ellos, el modelo Mayo ha sido el más estudiado y mejor validado.³² La puntuación de Mayo considera 5 variables (edad, nivel de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y presencia de edema o ascitis) para proponer con alto grado de certeza el tiempo óptimo de trasplante. La puntuación de riesgo de Mayo es generalmente aceptada para evaluar el curso de la enfermedad con o sin terapia farmacológica, porque predice razonablemente tanto la sobrevida como el tiempo de trasplante.³²

Entre los predictores independientes de sobrevida, el más importante en pacientes tratados y no tratados es la bilirrubina. Otros indicadores independientes de mal pronóstico son la hepatomegalia, el sangrado variceal y el estadio histológico avanzado.^{16,32} Las variables histológicas independientes incluyen la presencia de necrosis de sacabocado, hepatitis de interfase y fibrosis.^{16,32}

Los AMA específicos tienen valor adicional diagnóstico y pronóstico: los pacientes con

Tabla 3. Características histológicas entre los diferentes sistemas de estadiaje para CBP³

	Rubin (1965)	Scheuer (1967)	Popper y Schaffner (1970)	Ludwig (1978)
Colestasis				
Lesión ductular florida (CDCNS)	Estadio 1	Estadio 1		
Pericolangitis	Estadio 1		Estadio 1	
Destrucción de los conductos biliares	Estadio 2			
Reacción ductular (proliferación)	Estadio 2	Estadio 2	Estadio 2	
Necrosis e inflamación				
Hepatitis portal		Estadio 1	Estadio 1	Estadio 1
Hepatitis periportal		Estadio 1a Estadio 2b	Estadio 2b	Estadio 2
Necrosis en puente				Estadio 3
Fibrosis				
Fibrosis septal	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 3	Estadio 3
Cirrosis	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 4	Estadio 4

CDCNS: colangitis destructiva crónica no supurativa; a: sin reacción ductular; b: con reacción ductular

anticuerpos anti-gp210 positivos tienen progresión clínica a falla hepática, los pacientes con anticuerpos anti-centrómero positivos progresan a hipertensión portal^{33,34} y los anti-dsDNA frecuentemente se encuentran en pacientes con síndrome de sobreposición CBP-HAI.³⁴ En los pacientes con títulos altos de anti-gp210 que disminuyen durante el tratamiento con AUCD, se puede esperar un mejor pronóstico. En tal sentido, se recomienda hacer el seguimiento de los anticuerpos anti-gp210 cada 3 a 6 meses. Si los títulos persisten altos, habrá progresión.¹⁶

Un estudio³⁵ encontró que los pacientes con puntuación de Mayo de 4,5 a más y recuento de plaquetas de 140.000 o menor deberían ser referidos para evaluar endoscópicamente la presencia de várices esofágicas, independientemente del estadio histológico.

Tratamiento

En las últimas dos décadas, hay evidencia suficiente para decir que el AUCD es el tratamiento de elección en pacientes con CBP a dosis de 13 a 15 mg/kg/día, actualmente incluidas en las guías de manejo terapéutico.⁸

El AUCD ha demostrado disminuir la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina, la gamma glutamil transferasa, el colesterol y la inmunoglobulina M y mejorar la histología en pacientes con CBP comparados con placebo.⁸ Se ha observado que el AUCD retarda la progresión histológica en pacientes que inician la terapia en estadios I y II, con expectativas de vida similares a la población general, prolongando también el tiempo libre de trasplante.^{8,36} Sin embargo, el efecto terapéutico del AUCD se reduce en pacientes en estadios III y IV.⁸ El AUCD no modifica significativamente la fatiga ni el prurito.⁸

Como la respuesta de cada individuo al tratamiento con AUCD es variable, se ha investigado los indicadores de respuesta bioquímica para identificar a los pacientes que se beneficiarán de terapias adicionales. Pares *et al.*³⁷ propusieron que la disminución de la fosfatasa alcalina a >40% del valor basal o a nivel normal al año de tratamiento con AUCD (criterio de Barcelona) es útil como marcador de buen pronóstico a largo plazo. Corpechot *et al.*³⁸ demostraron que la muerte o trasplante fueron 2,5 veces más frecuentes en pacientes con fosfatasa alcalina > de

3 veces el valor normal, AST > de 2 veces y bilirrubina > 1 mg/dl al año de tratamiento (criterio de París). También se ha observado que la severidad de la hepatitis de interfase está asociada con la progresión histológica y el desarrollo de cirrosis en pacientes tratados con AUDC, y que la AST fue el único marcador bioquímico ligado a la severidad de la hepatitis de interfase.³⁸ Kuiper *et al.*³⁹ sugieren que el pronóstico basado en la albúmina y los niveles de bilirrubina es mejor que el basado en los cambios de la fosfatasa alcalina. La normalización del nivel de albúmina y de las concentraciones de bilirrubina luego del tratamiento con AUDC está asociada con una mejoría en el pronóstico, lo que sería compatible con el efecto terapéutico del AUDC independientemente del estadio de la enfermedad.³⁹

Corpechot *et al.*³⁶ demostraron que los pacientes con fosfatasa alcalina y AST < a 1,5 el valor normal y nivel normal de bilirrubina después de un año de tratamiento, parecen tener muy bajo o ningún riesgo de falla hepática o progresión a cirrosis.

Con base en estos estudios, la respuesta bioquímica al AUDC al año de tratamiento debería ser considerada una herramienta para el manejo individual de pacientes y el uso de terapia adyuvante. Hasta hoy, tres clases de drogas —glucocorticoides,^{40,41} fibratos^{42,43} y agonistas del receptor X farnesoide⁴⁴— han demostrado mejorar el efecto benéfico del AUDC en la bioquímica hepática. Los pacientes con CBP deberían ser referidos para trasplante cuando tienen 6 mg/dl de bilirrubina, puntuación de riesgo de Mayo > de 7,8 o MELD > 12 por lo menos.⁸

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Definición

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica caracterizada por inflamación, destrucción y fibrosis obliterante de la vía biliar

intrahepática y extrahepática.^{45,46} También se ha descrito el compromiso de la vesícula biliar en pacientes con CEP.⁴⁷ La etiología es desconocida, pero existe susceptibilidad genética.⁸

Diagnóstico

El diagnóstico está basado en la elevación de los marcadores séricos de colestasis (fosfatasa alcalina, gammaglutamil transferasa)^{8,48} y hallazgos característicos de estrecheces multifocales y dilataciones segmentarias de la vía biliar, los cuales pueden ser observados por colangiografía retrógrada endoscópica, pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica, colangiografía percutánea o intraoperatoria.^{8,48}

La elevación de la fosfatasa alcalina es la anomalía bioquímica más frecuente en la CEP.⁴⁹ La AST y ALT pueden estar normales o aumentadas dos o tres veces, la bilirrubina sérica puede ser normal al momento del diagnóstico, en 61% de los pacientes la IgG puede estar elevada en niveles 1,5 veces sobre el valor normal,⁵⁰ hasta en 45% de los pacientes la IgM también puede estar elevada⁸ y comúnmente se observa aumento del colesterol.⁴⁷

Se ha identificado una gran variedad de autoanticuerpos en quienes tienen CEP. El más frecuente es el pANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares), que está presente en 24 a 94% de ellos. El modelo pANCA de la CEP es "atípico". El pANCA atípico se encuentra en pacientes con colitis ulcerativa y hepatitis autoinmune, y su especificidad para el diagnóstico de CEP es baja.^{47,51} Los títulos de ANA están presentes en 8 a 77% y los de AML en 8 a 83%, pero también son inespecíficos.⁸ Por ese motivo, no es imprescindible el dosaje de anticuerpos en pacientes con sospecha de CEP. Los anticuerpos ANA y AML son útiles cuando se sospecha síndrome de sobreposición HAI-CEP, en cuyo caso los pacientes también tendrán niveles elevados de aminotransferasas e IgG.⁸

Los hallazgos histológicos no son específicos debido al compromiso segmentario de la enfermedad, lo que genera un alto grado de variabilidad en la muestra, pudiendo la biopsia incluso ser normal.^{48,51} La fibrosis periductal y la colangitis fibrosa obliterante son solo un hallazgo en la mitad de los pacientes con CEP.⁴⁸ Sin embargo, si un paciente presenta perfil bioquímico de colestasis y colangiograma normal, la biopsia hepática es importante porque puede revelar los hallazgos típicos de la CEP, consistentes en CEP de ductos pequeños.^{8,48} La CEP de ductos pequeños tiene mejor pronóstico a largo plazo, menos riesgo de colangiocarcinoma, características clínicas, bioquímicas e histológicas de CEP, y el colangiograma es normal.^{47,48}

Cuadro clínico

La CEP se presenta predominantemente en varones (2:1).^{48,52,53} Puede ocurrir en niños y ancianos, y la edad media del diagnóstico es 40 años.^{8,52} Al momento del diagnóstico de CEP, entre 52 a 85% de los pacientes tiene síntomas,^{49,52} variación que probablemente se deba a los diferentes criterios de selección de estos y los distintos lugares de donde provienen los estudios.

Los síntomas clásicos incluyen: prurito, ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, pérdida de peso, episodios de fiebre y escalofríos.^{49,52} Los síntomas de enfermedad hepática avanzada —como la hipertensión portal (ascitis, sangrado variceal)— al momento del diagnóstico son más raros, pero sí se observa la presencia de hepatoesplenomegalia.^{8,52}

Al igual que en la CBP, las consecuencias de la colestasis crónica son la osteoporosis, la mala absorción de grasa y de vitaminas liposolubles.⁸ La osteoporosis ocurre frecuentemente hasta en 15% al momento de hacer el diagnóstico de CEP.⁵¹ Los factores que independientemente predicen la presencia

de osteoporosis son: la edad avanzada, el índice de masa corporal bajo y la prolongada duración de la enfermedad inflamatoria intestinal.⁵¹ El último factor mencionado contribuye significativamente a la severidad y progresión de la enfermedad ósea. Este efecto parece ser independiente de los otros factores de riesgo identificados en la población general.⁵¹

Diagnóstico por imágenes

La pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica (PCRE) ha sido el gold estándar en el diagnóstico de CEP, pero las complicaciones de pancreatitis y sepsis la han desplazado por la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), que es un método no invasivo. Los estudios comparativos para evaluar la agudeza diagnóstica de ambos procedimientos han demostrado que son similares, aunque las imágenes de los conductos por PCRE son mejores.⁸

La sensibilidad y especificidad de la CPRM para el diagnóstico de CEP ha sido de >80% y >87%, respectivamente. Los cambios mínimos pueden no ser detectados por CPRM y se debería tener cuidado de no excluir el diagnóstico de CEP temprana con CPRM normal.⁸ Hoy en día la PCRE se reserva solo para fines terapéuticos (p. ej. para realizar un cepillado de estenosis con el fin de descartar colangiocarcinoma, para dilatar una estenosis y/o colocar un stent biliar).⁸

La prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en pacientes con CEP varía de país a país y puede estar entre 44 a 80%,^{45,48,52,53} lo que sugiere que comparten una vía común inflamatoria basada en la susceptibilidad genética.⁵³

Menos del 10% de los pacientes tiene características de un síndrome de sobreposición hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria (HAI-CEP), sin embargo, este síndrome parece ocurrir más frecuentemente en niños.⁴⁸

Histología

La lesión definitiva de la CEP es la colangitis fibrosa, que puede afectar los grandes conductos o los pequeños.⁴⁷ La colangitis fibrosa se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto en o adyacente a un conducto dañado con depósito concéntrico de colágeno, y presenta como un collar fibroso alrededor del conducto.⁴⁷ Existen cuatro estadios histológicos (tabla 4).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la CEP se hará con colangitis esclerosante secundaria —p. ej. cirugía previa, colangiolitiasis y carcinoma de los conductos biliares—, aunque la colangiolitiasis y el colangiocarcinoma pueden ser consecuencia de la CEP.⁵⁴ Una gran variedad de otras condiciones también imitan la CEP, incluyendo la colangitis asociada a IgG4, la colangitis eosinofílica, la pancreatitis autoinmune, la biliopatía hipertensiva portal, la colangiopatía por VIH, la colangitis piogénica recurrente, la colangitis isquémica, entre otras.^{48,54}

La diferenciación no siempre es fácil. Factores como la historia clínica, la distribución de las anormalidades colangiográficas y la presencia de EII concomitante tienen que ser tomados en cuenta cuando se determine si el colangiograma patológico se debe a colangitis esclerosante primaria o secundaria o a estenosis de la vía biliar benigna o maligna sin CEP.⁵⁴

Historia natural

Aun cuando el curso de la enfermedad puede variar de un paciente a otro, la enfermedad progresa lentamente y conduce a cirrosis biliar, hipertensión portal y falla hepática en 10 a 18 años.^{52,55} En un análisis multivariado se ha identificado tres factores pronósticos: nivel de bilirrubina sérica mayor de 23 $\mu\text{mol/l}$, fosfatasa alcalina >3 veces el valor normal y plaquetas <150.000 .⁵²

Tabla 4. Hallazgos histológicos según estadios en CEP⁴⁷

Estadio	Colangitis linfocítica	Colangitis fibrosa	Ductopenia
I	1-2+	Común	0
II	2-3+	Común	1+
III	2-3+	Común	2-3+
IV	2-3+	Inusual	3-4+

El colangiocarcinoma es una complicación de la CEP y su diagnóstico es extremadamente difícil.⁵² La incidencia anual de colangiocarcinoma es de 0,6% en la experiencia de la Clínica Mayo.⁵²

Factores pronósticos

La normalización de la fosfatasa alcalina se asocia a una incidencia significativamente baja de eventos adversos y a un mejor pronóstico.⁵⁶ Los pacientes con estenosis dominante e EII adicional tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma de la vía biliar y del intestino.⁵⁷ La estenosis de la vía biliar es más frecuente en pacientes con EII asociada que en aquellos sin EII.⁵⁷

Malignidad hepatobiliar en la CEP

La CEP está asociada con un incremento de riesgo de malignidad hepatobiliar, en particular colangiocarcinoma, descrito hasta en 13,3% de los pacientes. El 50% de los colangiocarcinomas son diagnosticados durante el primer año del diagnóstico de CEP.⁸ Hasta en 2% de los pacientes se observa hepatocarcinoma y cáncer de vesícula.⁸ Se debe sospechar colangiocarcinoma en pacientes con rápido deterioro clínico. El Ca 19-9 y las imágenes no son muy útiles para establecer el diagnóstico de colangiocarcinoma en pacientes con CEP. Si la citología de cepillo y la biopsia son factibles durante la CPRE, suman a la agudeza diagnóstica del colangiocarcinoma en la CEP.⁸

Tratamiento

El AUDC a dosis de 15-20 mg/kg/día mejora la bioquímica hepática pero no ha probado un beneficio en la sobrevida.⁸ Un estudio⁴⁶ que usó dosis de 28 a 30 mg/kg/día de AUDC demostró mejoría de la bioquímica hepática, alta frecuencia de eventos adversos, pero no mejoría de la sobrevida. Esta información es limitada y no permite recomendar su uso general.⁸

Los mecanismos inmunológicos juegan un rol en el desarrollo de la CEP, de allí que una variedad de agentes inmunosupresores (p. ej. metotrexate, tacrolimus, ciclosporina, mofetil micofenolato, entarcept, infliximab) hayan sido evaluados en la CEP.

Algunos de ellos han probado mejoría solo de la bioquímica pero no de la histología. Los resultados no son alentadores. La inmunosupresión puede ser peligrosa, en especial en pacientes de edad avanzada, por el riesgo de colangitis / sepsis bacteriana.⁴⁸ Los corticoides y otras terapias inmunosupresoras no están indicados en la CEP de adultos, a menos que haya una evidencia de síndrome de sobreposición con HAI.⁸

Las estenosis dominantes de la vía biliar deberían ser tratadas con dilatación y/o descompresión de la vía biliar dilatada, ya que esto usualmente desacelera la progresión a cirrosis biliar, reduce el riesgo de colangitis bacteriana y mejora los síntomas de colestasis.⁴⁸

La colocación de stent debería reservarse para casos en los que la dilatación de la estenosis y el drenaje biliar son insatisfactorios. En estos casos es obligatoria la profilaxis con antibióticos.⁸ El trasplante hepático se recomienda en pacientes con estadio avanzado de la CEP y puede ser considerado en pacientes con evidencia de displasia del colangiocito o colangitis bacteriana severa recurrente. El trasplante hepático es la única opción terapéutica que ha demostrado mejorar 70% la sobrevida a los diez años.⁵⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gideon MH. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2011;25:701-71.
2. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52:745-58.
3. Kumagi T, Onji M. Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21st Century. *Clin Liver Dis* 2008;12:243-59.
4. Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin vitiligoidea- α -plana β -tuberosa. *Guys Hosp Rep* 1851;7:G265-G277.
5. Ahrens EH, Kunkel HG. The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest* 1949;28:1565-74.
6. Hohenester S, Oude-Elferink R, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:283-307.
7. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
8. European Association for the Study of the Liver - EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
9. Crosignani A, Battezzati P, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;7:3313-27.
10. Lozano A, Vildósola H, Takano J, Vargas G, Uribe R, Moreno C. Perfil clínico e inmunológico en 22 pacientes con diagnóstico histopatológico de cirrosis biliar primaria. *Rev Gastroenterol Peru* 2000;20:14-24.
11. Selmi C, Zuin M, Bowlus CL, Gershwin E. Anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:173-85.
12. Gideon MH, Heathcote J. Antimitochondrial antibody-negative. *Primary Biliary Cirrhosis Clin Liver Dis* 2008;12:323-31.
13. Mayo M. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:277-88.
14. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123:1044-51.

15. Lee Y, Kaplan M. The natural history of PBC: has it changed? *Seminars in Liver Disease* 2005;25:321-6.
16. Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Ambrosini YM, Gershwin E, Nakamura M. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2011;50:1-10.
17. Kumagi T, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1-17.
18. Newton JL, Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:367-83.
19. Newton JL, Davidson A, Kerra S, Bhala N, Pairman J, Burt J, et al. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:125-32.
20. Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:313-9.
21. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008;12:385-406.
22. Teran A, Fabrega E, Pons-Romero F. Prurito asociado a colestasis. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:313-22.
23. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865-70.
24. Slappen del R, Weber EW, Benraad B, Van Limbeek J, Dirksen R. Itching after intrathecal morphine. Incident and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:616-21.
25. Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-24.
26. Wariaghli G, Allali F, Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1397-401.
27. Doycheva I, Chen C, Pan J, Levy C. Asymptomatic primary biliary cirrhosis is not associated with increased frequency of cardiovascular disease. *World J Hepatol* 2011;27:93-8.
28. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-800.
29. Lazaridis KN, Talwalkar JA. Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:494-500.
30. Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. *Medicine* 2006;35:79-82.
31. Gross RG, Odin JA. Recent advances in the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:289-303.
32. Leuschner U, Manns M, Eisebitt R. Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis. *Z Gastroenterol* 2005;43:1051-9.
33. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118-27.
34. Muratori L, Granito A, Muratori P, Pappas G, Bianchi FB, Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008;12:261-76.
35. Levy C, Zein CO, Gómez J, Soldevilla-Pico C, Firpi R, Morelli G, et al. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:803-8.
36. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.
37. Pares A, Caballería L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
38. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
39. Kuiper EM, Hansen B, De Vries R, Den Ouden-Muller JW, Van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7.

40. Rabahi N, Chretien Y, Gaouar F, Wendum D, Serfaty L, Chazouilleres O, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:283-7.
41. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
42. Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: a prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38:557-64.
43. Hazzan R, Tur-Kaspa R. Bezafibrate Treatment of primary biliary cirrhosis following incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:371-3.
44. Mason A, Luketic VA, Lindor K, Hirschfield GM, Gordon SC, Mayo MJ, et al. Farnesoid - X receptor agonists: a new class of drugs for the treatment of PBC? An international study evaluating the addition of obeticholic acid (INT - 747) to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2010;52:357A.
45. Silveira MG, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:689-98.
46. Lindor K, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:1-7.
47. Batts K. Autoimmune and cholestatic disorders of the liver. En: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM, editores. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 1.ª ed. Saunders; 2003. p. 811-29.
48. Weismüller TJ, Lankisch TO. Medical and endoscopic therapy of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:741-52.
49. Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-5.
50. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369-76.
51. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor K, Björnsson E, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-8.
52. Garioud A, Seksika P, Chretien Y, Corphechot C, Poupon R, Poupon RE, et al. Characteristics and clinical course of primary sclerosing cholangitis in France: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:842-7.
53. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickerta P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:727-39.
54. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-74.
55. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-9.
56. Stanicha PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:309-13.
57. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, Rost D, Kulaksiz H, Stiehl A. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *J Hepatol* 2010;53:313-7.

⇐ADELINA LOZANO MIRANDA



Colestasis: fisiopatología y tratamiento

JUAN PABLO ARAB, ESTEBAN GLASINOVIC, MARCO ARRESE ◀

EL TÉRMINO COLESTASIS alude a un conjunto de condiciones en las que existe un impedimento para el normal flujo de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno.

Como consecuencia de esto, la colestasis, cualquiera sea su causa, se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de compuestos que son normalmente excretados en la bilis, como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas canaliculares del hepatocito, fosfatasa alcalina y gamma-glutamiltanspeptidasa.

Además, la retención de compuestos potencialmente tóxicos en el hepatocito puede determinar la ocurrencia de necrosis y apoptosis de estas células, lo que a su vez resulta en elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas.

Cuando la colestasis es prolongada, se pueden desencadenar los procesos de fibrogénesis hepática que conducirían finalmente al establecimiento de una cirrosis.^{1,2}

Este artículo analiza conceptos actuales sobre las bases fisiopatológicas de las alteraciones de la función secretora biliar y provee una visión de la terapia actual y futura de la colestasis y sus complicaciones.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS: CONCEPTOS ACTUALES SOBRE TRANSPORTE HEPATOBILIAR

La secreción biliar constituye la función excretora del hígado. La formación de la bilis ocurre gracias a un proceso de filtración osmótica en el que la secreción de componentes osmóticamente activos desde los hepatocitos al espacio canalicular determina el paso de agua a través de las uniones estrechas intercelulares que son impermeables a moléculas de mayor tamaño. Entre los solutos secretados en el polo canalicular se cuentan los ácidos biliares, el glutatión y diversos aniones orgánicos, además de bicarbonato, proteínas, cationes orgánicos y lípidos. Los ácidos biliares son los principales solutos de la bilis y son considerados la primordial fuerza osmótica en la producción de esta.³

La excreción canalicular de solutos constituye la última fase del transporte hepatobiliar que, para la mayoría de los compuestos excretados, es un proceso vectorial de transporte que contempla la captación desde la sangre portal en el sinusoides hepático al hepatocito, el transporte intracelular a través de este (el que puede acompañarse de modificaciones químicas tales como la conjugación con ácido glucurónico o aminoácidos,

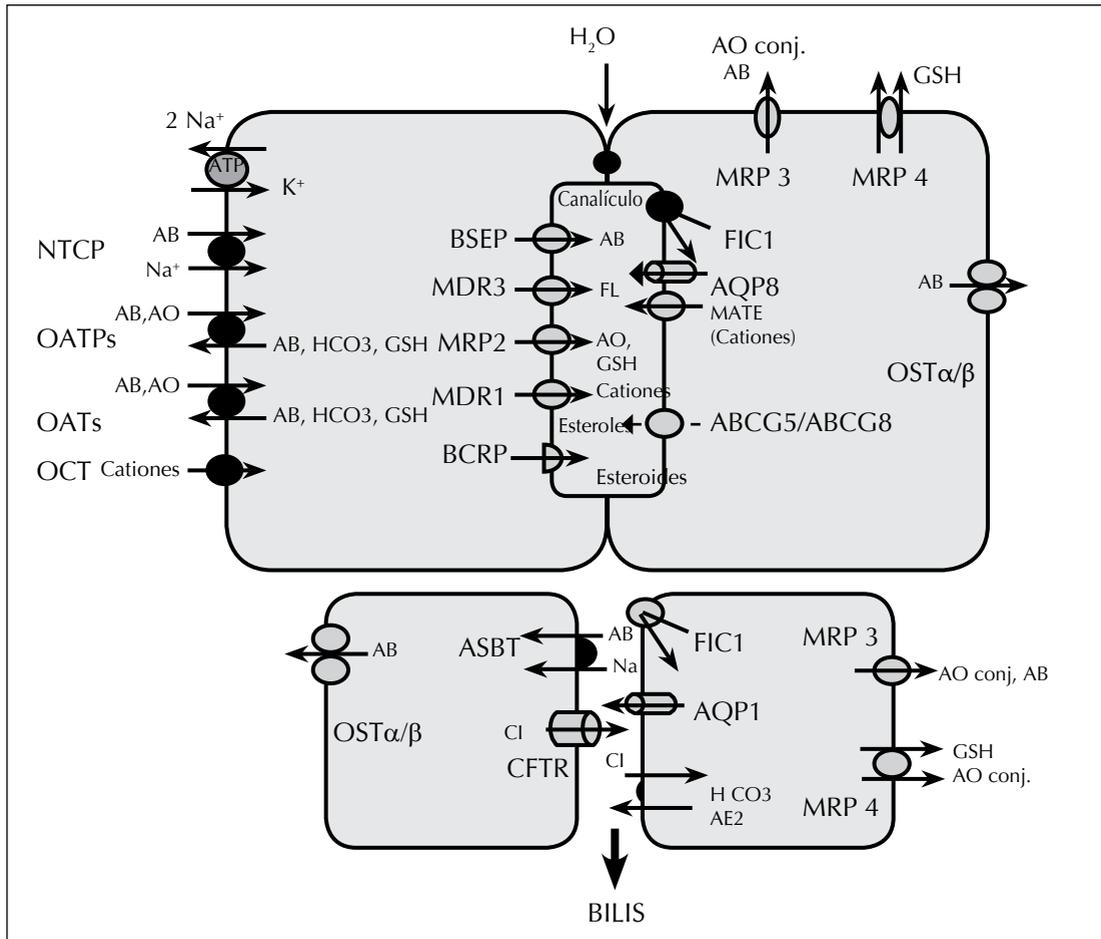


Figura 1. Proteínas hepatobiliares de transporte involucradas en la formación de bilis. En la parte superior se esquematiza las proteínas presentes en el hepatocito. Los transportadores sinusoidales (NTCP, OATPs, OATs y OCT) transportan sustancias desde la sangre sinusoidal al interior del hepatocito, mientras que los transportadores presentes en la membrana canalicular (BSEP, MDR3, MRP2, MDR1, BCRP) excretan diversos compuestos hacia el espacio canalicular [incluyendo ácidos biliares (AB), fosfolípidos (FL), aniones orgánicos (OA), glutatión reducido (GSH) y esteroides] que contribuyen a generar una fuerza osmótica que atrae agua a través de las uniones estrechas generando así el flujo de bilis. La bomba Na⁺/K⁺ ATPasa de la célula hepática genera un gradiente de sodio que permite el cotransporte de ácidos biliares (AB) y sodio hacia el interior del hepatocito. Otras proteínas transportadoras del hepatocito se representan a la izquierda, incluyendo los transportadores ABCG5 y ABCG8 que actúan en conjunto para efectuar el transporte de la mayoría de esteroides hacia la bilis y juegan un papel importante en la regulación de la secreción biliar de colesterol. Se esquematizan además proteínas transportadoras de cationes (MATE1) y la acuaporina 8 (AQP8), que facilita la secreción canalicular de agua. MRP3 (ABCC3) y MRP4 (ABCC4) se expresan en el dominio basolateral de los hepatocitos y pueden facilitar la extrusión de los constituyentes biliares en la medida en que se acumulan en el citoplasma en condiciones de colestasis. El transportador de solutos orgánicos heterodimérico OSTα/β también participa en la extrusión de ácidos biliares y otros aniones orgánicos hacia la sangre portal en condiciones de colestasis. La proteína FIC1 es una proteína ATPasa tipo P y funciona como un flipasa para fosfatidilserina dentro de la membrana canalicular y mantiene la simetría de los fosfolípidos de membrana, que influye en el transporte de ácidos biliares. En la parte inferior se esquematizan los transportadores presentes en el colangiocito. A este nivel se encuentran el transportador apical de ácidos biliares sodio-dependiente (ASBT) y la proteína transportadora de la fibrosis quística (CFTR), además del intercambiador de aniones orgánicos AE2 y la acuaporina 1 (AQP1). Estos transportadores contribuyen a la secreción colangiocelular de agua y bicarbonato. FIC1, MRP3 y 4 y OSTα/β también se encuentran presentes en el colangiocito y pueden tener un rol relevante en la colestasis.

hidroxilación, sulfatación, etc.) y, finalmente, la excreción en el polo canalicular.⁴ Este último paso es dependiente de energía (consume ATP) y, en consecuencia, es muy sensible al daño celular. Una vez en el canalículo, la bilis fluye a través del árbol biliar, donde se modifica por la secreción local de bicarbonato y agua desde los colangiocitos, células altamente especializadas dotadas de mecanismos específicos de transporte que permiten la secreción de solutos e iones y la recaptación de algunos compuestos (circulación colehepática). Finalmente, algunos de los solutos excretados a la bilis, principalmente los ácidos biliares, exhiben también una circulación enterohepática ya que son recapturados a nivel del íleon terminal por los enterocitos de ese segmento, que poseen transportadores específicos a nivel de su dominio luminal.⁵ Lo anterior determina el transporte de los ácidos biliares desde el lumen intestinal hacia la circulación portal, para alcanzar nuevamente los sinusoides hepáticos y ser recapturados con alta eficiencia por los hepatocitos. A continuación se expone una sinopsis de las etapas mencionadas y de los transportadores que participan en ellas dada su relevancia fisiopatológica.⁶ La figura 1 presenta un esquema de las proteínas involucradas en el transporte hepatobiliar.

Transporte sinusoidal

La membrana sinusoidal del hepatocito posee sistemas de transporte que permiten una eficiente captación de solutos [ácidos biliares y otras sustancias orgánicas de origen endógeno (hormonas esteroidales, hormonas tiroideas y compuestos sulfatados) o exógeno (drogas u otros xenobióticos)]. El principal transportador de ácidos biliares es el polipéptido cotransportador de sodio y taurocolato (NTCP/SLC10A1), que es el responsable de aproximadamente el 80% de la captación de ácidos biliares conjugados al hepatocito. Este receptor se ubica exclusivamente en el hígado y funciona gracias al

gradiente generado por la $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$ del hepatocito.⁷

El transporte sinusoidal de ácidos biliares no conjugados y de otros aniones orgánicos está mediado por transportadores miembros de una familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos [*organic anion transporting polypeptides* (OATP/SLCO)]. Estos transportadores exhiben afinidad por diversas sustancias como bilirrubina, hormonas, drogas y otros xenobióticos.⁸

En humanos, los miembros de la familia de transportadores OATP implicados en la formación de la bilis son principalmente OATP8/1B3 (SLCO1B3). El primero transporta aniones en forma unidireccional, mientras el segundo puede llevar a cabo un transporte bidireccional y actuar como expulsor de sustancias potencialmente peligrosas en el caso de que se acumulen en el hepatocito.⁸⁻¹⁰

Existen otras proteínas transportadoras, como el homólogo hepático del transportador de aniones orgánicos renal [*organic anion transporters* (OAT)], y un transportador de cationes, OCT1 (*organic cation transporter*), que pertenecen a una misma familia de transportadores (SLC22). Estos han sido recientemente descubiertos en el dominio sinusoidal de los hepatocitos y se postula que tienen un rol en el transporte de drogas, aunque su caracterización es aún insuficiente.⁸

Etapas intracelular

Los ácidos biliares conjugados son mayoritariamente transportados en forma vectorial hacia el polo canalicular del hepatocito sin experimentar mayores modificaciones, mientras que otros solutos biliares sufren modificaciones químicas tales como reacciones de oxidación y reducción (fase I) o conjugación (fase II)¹¹ a nivel del retículo endoplásmico liso.

Las reacciones de fase I son catalizadas principalmente por la familia de enzimas

citocromo P450, mientras que las reacciones de fase II son mediadas por la uridín glucuronil transferasa y sulfotransferasas. Esta última fase permite aumentar la solubilidad para así facilitar la excreción hacia la bilis y la orina.¹²

Transporte canalicular⁸

En la membrana canalicular del hepatocito existen múltiples proteínas transportadoras que hacen posible la excreción biliar de variados compuestos.

Los transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) actúan como bombas de eflujo dependientes de ATP y transportan ácidos biliares [*bile salt export pump* (BSEP/ABCB11)], fosfolípidos (MDR3 [ABCB4]) y conjugados aniónicos de varias sustancias lipofílicas, glutatión reducido [*multidrug-resistant-associated protein 2* (MRP2; ABCC2)] y cationes orgánicos [*multidrug-resistant 1* [MDR1; ABCB1)] que transportan compuestos catiónicos y esteroides, siendo considerados entre los principales responsables de la excreción de drogas.

Otras proteínas transportadoras de la membrana canalicular participan en la secreción de colesterol biliar (ABCG5 y ABCG8), la excreción de compuestos citotóxicos [*breast-cancer-resistance protein* (BCRP/ABCG2)], la excreción de bicarbonato [*anion exchanger 2* (AE2 /SLC4A2)] y de cationes orgánicos tóxicos [*multidrug and toxin extrusion 1* (MATE 1)].

Existen además canales proteicos llamados acuaporinas que facilitan el paso de agua hacia el canalículo.

Por último, debe mencionarse una proteína canalicular llamada FIC1 (por familiar intrahepatic cholestasis 1) que participa en la secreción biliar posiblemente traslocando aminofosfolípidos desde el dominio intracelular al extracelular de la membrana canalicular, modificando la función de los transportadores locales.

Otros transportadores

Además de los transportadores antes mencionados, en los últimos años se ha demostrado que existen otras proteínas que se expresan en bajos niveles en condiciones fisiológicas pero que pueden tener un rol en la injuria colestásica.¹⁵ Estas son los transportadores ABC MRP3 y MRP4, que pueden actuar como bombas de eflujo en condiciones de sobrecarga y exportar ácidos biliares y otros aniones orgánicos. En el mismo sentido, el transportador heterodimérico OST-alfa/beta puede transportar bidireccionalmente ácidos biliares y esteroides.⁹

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA COLESTASIS

Alteración de los transportadores hepatobiliares durante la colestasis: respuesta adaptativa a la colestasis

La identificación de las proteínas transportadoras involucradas en la formación de bilis condujo al concepto de que la alteración de la expresión y/o función de estas proteínas transportadoras podría explicar algunas formas de colestasis. Más aún, el reconocimiento de mutaciones en la colestasis intrahepática familiar progresiva estableció las bases moleculares de un grupo considerable de enfermedades colestásicas pediátricas y aportó importante evidencia sobre el rol de los transportadores biliares en la formación de bilis.¹⁴⁻¹⁶

La expresión de los transportadores hepatocelulares ha sido investigada en múltiples modelos experimentales de colestasis, así como en diferentes enfermedades colestásicas adquiridas del adulto. Tales estudios han contribuido a establecer que la mayoría de los cambios observados en la expresión de los transportadores hepatocelulares durante la colestasis son posiblemente secundarios (más que primarios o causales) y forman parte de una respuesta celular estereotipada a la injuria, la que puede a su vez contribuir

al deterioro funcional de la secreción de bilis durante la colestasis.^{3,4}

La injuria colestásica en roedores determina cambios hepatocelulares caracterizados por una marcada reducción en los niveles de mRNA y proteína de Ntcp y otras proteínas transportadores de aniones orgánicos (p. ej., Oatp1 y Mrp2), y en menor medida de Bsep. La disminución de la expresión de los transportadores mencionados podría explicar el deterioro de la captación sinusoidal y la excreción canalicular de ácidos biliares y otros aniones orgánicos (p. ej. bilirrubina diglucuronido) observado en condiciones de colestasis.³ La expresión de la proteína canalicular Bsep inicialmente disminuye y parcialmente se recupera con la colestasis prolongada.¹⁷ Así, la Bsep es expresada más establemente que los otros transportadores (Ntcp, Oatp1 y Mrp2) y podría continuar excretando ácidos biliares a la bilis en la colestasis.^{4,17,18}

En contraste con la disminución de la expresión de algunos transportadores de aniones orgánicos, la expresión de Mdr1 en la membrana canalicular y algunas isoformas de Mrp (Mrp1, Mrp3 y Mrp4) en la membrana basolateral aumentan en el contexto del daño colestásico.¹⁹⁻²² Asimismo, otras dos isoformas hepáticas de Oatp (Oatp2 y Oatp4) permanecen relativamente bien preservadas bajo condiciones colestásicas,⁴ mientras que se observa un aumento de la expresión y masa proteica de otras proteínas basolaterales como OSTa/b, Mrp3 y Mrp4.¹³

Desde el punto de vista teleológico, la alteración de la expresión de los transportadores hepatobiliares representa una respuesta compensatoria (anticolestásica) con el objetivo de limitar la acumulación de constituyentes biliares potencialmente tóxicos y proveer rutas excretoras alternativas durante la colestasis.^{3,13,23} Como el transporte canalicular

representa el paso limitante en la secreción biliar, las alteraciones en la expresión de transportadores canaliculares pueden constituir un evento primario en las formas hepatocelulares de colestasis. En contraste, las alteraciones del transporte basolateral podrían ser secundarias, con el objetivo de limitar la captación y proteger al hepatocito de la sobrecarga de compuestos potencialmente tóxicos. Por ejemplo, al mantener estable la función de Oatp2 y Oatp4 durante la colestasis, se podría facilitar el flujo de ácidos biliares en sentido opuesto (desde el hepatocito hacia la circulación sinusoidal) dada su función de intercambiadores aniónicos.²⁴ La misma interpretación se ha dado al aumento de expresión de las proteínas Mrps basolaterales durante la colestasis.^{22,25} El aumento de expresión de Mrp3 basolateral podría también explicar la aparición de bilirrubina conjugada en el plasma y la orina durante la colestasis.²⁶ Finalmente, bajo condiciones colestásicas, los cambios adaptativos de los transportadores de aniones orgánicos también ocurren en el riñón, favoreciendo la eliminación renal de ácidos biliares y otros constituyentes biliares.^{17, 27}

Los cambios en la expresión de los transportadores hepatobiliares en enfermedades colestásicas humanas son consistentes con los conceptos derivados de los modelos experimentales animales.^{28,29} La expresión de NTCP y OATP2, así como de BSEP y MRP2, se reduce en pacientes con colestasis inducida por procesos inflamatorios agudos.²⁹ En la cirrosis biliar primaria (CBP),^a los cambios en la expresión de los transportadores evolucionan proporcionalmente de acuerdo con la etapa de la enfermedad. En los estadios tempranos no se observan cambios en los transportadores de ácidos biliares o aniones orgánicos, pero con el progreso de la enfermedad se observa disminución de la expresión de OATP2 y, en menor medida, de NTCP; mientras que la expresión de MRP3 y MDR1 aumenta.²⁸ Los cambios inversos en la expresión de NTCP y MRP3 son más notorios

a Para mayores detalles sobre la CBP y la CEP, consúltense el artículo de la Dra. Adelina Lozano Miranda, p. 113.

en el área periportal, donde los hepatocitos están expuestos a los niveles más altos de ácidos biliares bajo condiciones normales y de colestasis. La disminución coordinada de los sistemas de captación basolateral y la sobreexpresión de proteínas de eflujo podrían proteger al hepatocito de la acumulación de ácidos biliares tóxicos y otros constituyentes biliares en la colestasis crónica.²⁶

La expresión canalicular de BSEP y MRP2 aumenta en el estadio III de la CBP y se normaliza en el estadio IV. Esto puede interpretarse como un intento de compensación por parte del hepatocito a la sobrecarga de la injuria colestásica.²⁸ Evidencia similar se ha observado en la colangitis esclerosante primaria (CEP).^{30,31}

De manera similar a lo que ocurre en el hepatocito, los sistemas de transporte colangiocelular pueden sufrir cambios compensatorios o ser el blanco del daño colestásico primario. Por ahora, la información respecto de este tema es limitada.^{4,27}

Un aumento en la captación de ácidos biliares desde la bilis mediante transportadores apicales de ácidos biliares dependientes de sodio y Mrp3 (promoviendo el eflujo de ácidos biliares a la circulación peribiliar) podría facilitar el regreso de ácidos biliares desde los conductos biliares obstruidos a la circulación sistémica. La reabsorción de ácidos biliares desde la bilis podría prevenir o al menos limitar el daño de los conductos biliares inducido por ácidos biliares en la colestasis obstructiva.³

Colestasis genéticas

Como se mencionó, las alteraciones genéticas hereditarias de los transportadores son infrecuentes, pero el estudio de estas mutaciones ha permitido comprender mejor la fisiopatología de la formación de la bilis y evidenciar que individuos con mutaciones menores o polimorfismos genéticos de ciertos transportadores pueden exhibir una susceptibilidad aumentada a la colestasis en

determinadas circunstancias como la injuria hepática por drogas o el embarazo.³²

Los síndromes colestásicos hereditarios pediátricos, genéricamente conocidos como síndromes de colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), fueron los primeros en ser caracterizados y asociados a una base genética específica, autosómica y recesiva, consistente en mutaciones en tres genes que codifican para transportadores canaliculares. Así se pudo distinguir entre la PFIC-1, PFIC-2 y PFIC-3 que se manifiestan en neonatos y niños.³³⁻³⁵

La PFIC-1, también conocida como enfermedad de Byler, se produce por una mutación en el transportador FIC1/ATP8B1 y se asocia al desarrollo de cirrosis hepática en la infancia. Las manifestaciones características incluyen una elevación marcada de los niveles séricos de ácidos biliares, bilirrubina y aminotransferasas en el período neonatal, con niveles normales de gamma-glutamyl-transpeptidasa. Los pacientes con PFIC-1 usualmente requieren de trasplante hepático a temprana edad.³⁶

Otras mutaciones del gen FIC1 también pueden producir colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC-1), que se caracteriza por episodios recurrentes de colestasis y no necesariamente desemboca en cirrosis hepática. En general, BRIC-1 representa una alteración leve, pero a veces puede ser indistinguible de PFIC-1. Se piensa que es un espectro de un continuo donde en BRIC-1 existe un funcionamiento residual del gen FIC1, en cambio en PFIC-1 la actividad se pierde por completo. Existen manifestaciones extrahepáticas como mala absorción de ácidos biliares, nefrolitiasis y pancreatitis, las que se deben a la expresión de este gen en otros tejidos. El trasplante hepático resuelve solo la colestasis pero no las otras manifestaciones.³³⁻³⁵

La mutación del gen BSEP/ABCB11, el principal transportador de ácidos biliares en la membrana canalicular, es la causa de

PFIC-2.³⁴ Las manifestaciones son similares a PFIC-1, pero son solo hepáticas ya que este gen se expresa únicamente en el hígado. La manifestación es la elevación de ácidos biliares séricos y de aminotransferasas. Puede desarrollarse carcinoma hepatocelular en la infancia, que se piensa está influido por el potencial mutagénico de los ácidos biliares.³⁷ Como en el caso anterior, también existe una variante de colestasis intrahepática recurrente benigna llamada BRIC-2.

Finalmente, la PFIC-3 se produce por una mutación del gen de la proteína MDR3/ABCB4, una bomba exportadora de fosfolípidos. Estos pacientes se presentan con colestasis progresiva y 50% de ellos requiere trasplante hepático. En contraste con los dos casos anteriores, los pacientes con PFIC-3 sí exhiben niveles elevados de la enzima canalicular gamma-glutamyltranspeptidasa. Ello ocurre porque la proteína MDR3 es responsable de trasladar fosfolípidos para su secreción canalicular. Los fosfolípidos producen micelas mixtas con colesterol y ácidos biliares, protegiendo al epitelio biliar de la acción detergente de los ácidos biliares. Así, al estar alterada la excreción de fosfolípidos, se produce el daño de los colangiocitos por la llamada "bilis tóxica".^{38,39} La consecuencia fisiopatológica se ha estudiado en ratones carentes de Mdr2 (análogo de MDR3), los cuales desarrollan colangitis esclerosante.³⁹

Otro ejemplo de deterioro de la función excretora biliar asociado a la delección genética de un transportador es el síndrome de Dubin-Johnson. En este caso, hay una mutación en el gen de la bomba exportadora de bilirrubina MRP2/ABCC2 que disminuye la excreción de productos tanto endógenos como exógenos. Sin embargo, este cuadro no es estrictamente colestásico ya que no hay prurito ni tampoco elevación sérica de ácidos biliares.

La mutación de genes transportadores en colangiocitos también produce colestasis. En la fibrosis quística está mutado el CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*),

que es un canal de cloro. La mayor supervivencia de estos pacientes en la actualidad nos permite ser testigos de las manifestaciones hepatobiliares de la fibrosis quística, como litiasis y colangitis esclerosante.³⁴

Finalmente, debe señalarse que el estudio de los genes antes mencionados ha permitido establecer la existencia de polimorfismos que se asocian a un mayor riesgo de hepatotoxicidad por drogas. El ejemplo mejor caracterizado es la variante de BSEP p.V444A, que es común en la población y se vincula a mayor riesgo de colestasis por drogas.³² La deficiencia relativa de MRP2 puede también incrementar la susceptibilidad al daño hepático por drogas.⁴⁰

Adaptación del hepatocito a la colestasis y rol de los receptores nucleares

Los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de los transportadores hepatobiliares durante la colestasis implican múltiples factores como: ácidos biliares, citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo, retinoides, drogas y hormonas.⁵

Los sistemas de transporte hepatobiliar son regulados a nivel transcripcional y post-transcripcional.^{4,9} Un importante avance en este campo se logró al identificar receptores nucleares (RN) activados por ligandos como los principales reguladores transcripcionales de las vías involucradas en la formación de bilis bajo condiciones fisiológicas y patológicas.^{4,41} Los constituyentes biliares (p. ej. ácidos biliares), los productos lipídicos (p. ej. oxisteroles), las hormonas y los xenobióticos (p. ej. drogas) activan los RN como ligandos endógenos y exógenos, y así coordinadamente regulan la expresión de genes blanco que regulan la síntesis y/o función de proteínas transportadoras hepatobiliares y enzimas de metabolismo fase I y II.^{11,42-44}

Los RN juegan un rol central en la regulación de la síntesis, metabolismo y transporte

de ácidos biliares y otros solutos. Bajo condiciones de colestasis, con una alta carga intracelular de ácidos biliares, los RN coordinan una respuesta dirigida a proteger al hepatocito de la toxicidad por ácidos biliares. El receptor nuclear de ácidos biliares mejor caracterizado en la actualidad es el *farnesoid X receptor* (FXR, NR1H4). Este actúa como sensor intracelular de ácidos biliares y es crítico en la regulación de la captación hepatocelular de ácidos biliares tanto sodio-dependientes (NTCP) como sodio-independientes (OATP1B1 y OATP1B3).^{45,46} También regula la excreción canalicular de ácidos biliares monovalentes (BSEP)⁴⁷ y divalentes (MRP2), de la bilirrubina conjugada (MRP2)⁴⁸ y controla el paso limitante en la producción de ácidos biliares (CYP7A1).^{49,50} El FXR directamente transactiva la expresión de genes (como BSEP, MRP2 y MDR3) o indirectamente reprime genes (p. ej., NTCP, OATP1B1 y CYP7A1) en una realimentación negativa a través de la inducción del gen silenciador común llamado *small heterodimer partner* (SHP).⁴⁹⁻⁵¹

De manera global, la activación de FXR reduce la concentración intracelular de ácidos biliares en el hepatocito y, por consiguiente, la toxicidad asociada a ácidos biliares, por lo que es una proteína clave en la colestasis.⁹ Los receptores clásicos de xenobióticos, el pregnane X receptor (PXR, NR1I2), el *constitutive androstane receptor* (CAR, NR1I3) y el receptor de vitamina D (VDR, NR1I1) son RN activados por ligandos que además de ácidos biliares sensan diversas sustancias endógenas y exógenas potencialmente tóxicas para la célula. Estos RN están principalmente involucrados en la regulación de enzimas detoxificadoras y bombas de exportación de compuestos biliares.^{11,43,44} Los ratones deficientes en RN (FXR, PXR o CAR) son más vulnerables al daño colestásico por exposición a ácidos biliares.⁵² Por otra parte, y para agregar mayor complejidad al sistema, la regulación transcripcional de los RN también involucra la unión y el reclutamiento de

co-activadores y co-represores.⁵³ Se ha descrito una función co-reguladora deficiente en enfermedades metabólicas como la enfermedad de Von Gierke,⁵⁴ función que juega un rol fundamental en el metabolismo hepático de la glucosa y de los ácidos grasos.⁵⁵ Las alteraciones en la co-regulación podrían tener también un rol en la patogénesis de la colestasis y ser blanco de terapias moleculares en el futuro.⁹

Finalmente, además de los mecanismos transcripcionales dependientes de los RN descritos, existen eventos postranscripcionales que afectan el procesamiento del mRNA, su estabilidad, eficacia translacional y/o cambios postranscripcionales, como redistribución del transportador, degradación de la proteína transportadora (vía lisosomal o ubiquitina-proteasoma), cambios en la fluidez de la membrana que también afectan la expresión y función de los transportadores^{4,9,55,56} hepatobiliares y contribuyen a las alteraciones de la secreción biliar en la colestasis.

Avances en la fisiopatología de la colestasis

Nuevos roles de los ácidos biliares: estudios recientes han revelado que los ácidos biliares poseen también roles metabólicos a través de su interacción con el receptor nuclear FXR y con un receptor recientemente identificado llamado TGR5 o GpBAR.⁵⁷ Este receptor de membrana funciona acoplado a la proteína G,⁵⁸ y modula la homeostasis de ácidos biliares, la inflamación y el metabolismo de lípidos y glucosa.⁵⁹ El TGR5 se localiza en el cromosoma 2q35 y está altamente expresado en el epitelio biliar, el endotelio sinusoidal y las células de Kupffer.^{60,61} La activación de TGR5 a través de cAMP reduce la producción de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos⁵⁸ y las células de Kupffer.⁶¹ Además, se ha identificado mutaciones del TGR5 en la CEP⁶² y un rol en la transactivación del gen que codifica el transportador regulador de la conductancia transmembrana

de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés).⁵⁴ El rol del TGR5 en la CEP hace de este receptor un objetivo terapéutico interesante. Finalmente, la acción de los ácidos biliares sobre el receptor TGR5 en la grasa parda aumenta el gasto energético basal en roedores.⁶³ La trascendencia de este fenómeno en el ser humano aún no ha sido dilucidada.

*Mecanismos del prurito en la colestasis:*⁶⁴ el prurito es una manifestación común de diversas enfermedades hepáticas. En estudios de pacientes con prurito de causa no aclarada sin marcadores de colestasis (FA, GGT) se ha visto que la mayoría tiene elevación sérica de ácidos biliares. Se desconoce los mecanismos exactos involucrados en la patogenia del prurito, lo que dificulta una terapia óptima.

Una de las teorías con respecto a la etiología del prurito es la acumulación de ácidos biliares en los tejidos. Sin embargo, no se ha demostrado una relación clara entre los niveles de ácidos biliares y el prurito. Otra teoría es que los opioides endógenos como la encefalina estarían elevados, lo que explicaría el prurito. Tampoco se ha podido probar la relación entre los niveles de estos y el nivel del prurito. Aunque el empleo de antagonistas de opioides tiene utilidad clínica, se ha sugerido que esta está relacionada con el hecho de que bloquear las vías de alivio de dolor produce una modulación negativa sobre la sensación de picazón. Esto último explicaría por qué el rascado alivia la picazón.⁶⁴

Estudios recientes han avanzado en la comprensión de los mecanismos del prurito en la colestasis y, con ello, abierto también perspectivas terapéuticas. El descubrimiento de fibras nerviosas específicamente involucradas en la transmisión del prurito (fibras C) y la demostración de que el ácido lisofosfatídico (LPA) está incrementado en enfermedades colestásicas a raíz de un aumento de los niveles de la enzima sérica responsable de su producción (llamada autotaxina), son los progresos más relevantes del último

quinquenio. Se ha demostrado la existencia de una relación directa entre el nivel de la actividad de autotaxina y el prurito medido por una escala visual análoga, así como también que la inyección de LPA intradérmico en ratones induce una conducta de rascado.⁶⁴

TRATAMIENTO DE LA COLESTASIS: ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS

El manejo de la colestasis depende de la etiología subyacente. Sin embargo, con excepción de algunas enfermedades específicas, con frecuencia el tratamiento es sintomático y dirigido a manejar las complicaciones del síndrome.¹ En los párrafos siguientes se expone el tratamiento actual de las complicaciones de la colestasis y de las dos enfermedades colestásicas prototípicas —cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP)— y se formula las perspectivas terapéuticas, basadas en los conceptos fisiopatológicos expuestos previamente y que hoy se encuentran en estudio o desarrollo.

Manejo de las complicaciones de la colestasis

Prurito: es el síntoma más frecuente de la colestasis y puede determinar una marcada perturbación de la calidad de vida del paciente.⁶⁵ Se asocia a trastornos del sueño y depresión. Se ha descrito casos de suicidio por esta causa. El manejo incluye el empleo de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina y el coleveselam. Estas resinas son eficaces, pero pueden causar síntomas digestivos (distensión, constipación) y son mal tolerados por algunos pacientes. Su empleo debe indicarse adecuadamente (antes y después del desayuno y 4 horas antes o después de cualquier otra medicación oral). En la segunda línea de agentes para el manejo del prurito se encuentran los antihistamínicos, la rifampicina (dosis de 150 mg dos veces al día) y la sertralina (dosis de 75-100 mg/día, aumentando

gradualmente en 25 mg cada 4-5 días desde una dosis inicial de 25 mg). Esta última es bien tolerada y eficaz en el manejo del prurito. El empleo de antagonistas opiáceos (naltrexona y naloxona) ha demostrado ser útil y se recomienda para el manejo del prurito refractario. Por otra parte, a pesar de poseer un efecto anticoléctico, el ácido ursodesoxicólico (AUDC) no es eficaz para el manejo del prurito, salvo en la colestasis del embarazo.⁶⁵ En los casos de prurito intratable se ha sugerido el empleo de una forma de diálisis hepática asociada a albúmina.

Fatiga: es un síntoma frecuente (80%) y de difícil manejo.⁶⁶ Se desconoce su etiología, pero ha sido asociada a un aumento del tono serotoninérgico en modelos experimentales. Se vincula a somnolencia diurna y alteraciones en la calidad de vida. No existe un manejo estándar de esta complicación, aunque se han publicado resultados promisorios con modafilino, un activador del sistema nervioso central.⁶⁷ Sin embargo, el empleo de esta droga ha sido recientemente restringido a la narcolepsia por asociarse a trastornos del ánimo y aumentar el riesgo de suicidio.

Ateroesclerosis: la hiperlipidemia es una complicación frecuente de la colestasis. Puede observarse niveles muy elevados de colesterol sérico, sin embargo, no es claro que estos se relacionen con mayores complicaciones cardiovasculares. Ello en parte tiene que ver con que la hiperlipidemia se vincula con la acumulación de colesterol HDL, que es la fuente del colesterol biliar. El uso de estatinas en la colestasis parece seguro y se sugiere en hipercolesterolemias marcadas.⁶⁸

Enfermedad óseo-metabólica: la colestasis puede asociarse a osteomalacia u osteoporosis, particularmente cuando su curso clínico es muy prolongado como ocurre con la CBP.⁶⁹ Se asocia con una insuficiente absorción de calcio y vitamina D. Por lo tanto, se debe tener presente y evaluar con densitometría ósea. La administración de suplementos de calcio es beneficiosa en pacientes

con colestasis prolongada (p. ej. tres o más meses de duración), como también el empleo de bifosfonatos en presencia de osteoporosis documentada.⁷⁰

Deficiencia de vitaminas liposolubles: los pacientes con colestasis prolongadas deben recibir suplementos de las vitaminas A, D, E y K a fin de prevenir las manifestaciones clínicas que resultan de la deficiencia de estas.⁷¹

Terapia de enfermedades específicas

Cirrosis biliar primaria (CBP): la CBP es una enfermedad crónica de etiología desconocida caracterizada por la ocurrencia de inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos.⁷² Ello determina la presencia de alteraciones de laboratorio compatibles con colestasis. Luego de años de evolución, la CBP puede progresar a una cirrosis hepática establecida y presentar las manifestaciones propias de esta. Las manifestaciones clínicas cardinales son: prurito, ictericia y presencia de xantomas y xantelasmas. La CBP suele afectar a mujeres (relación mujeres:hombres 9:1) entre los 40 y 60 años. No hay evidencias epidemiológicas sólidas que permitan afirmar que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Histológicamente se distinguen cuatro estadios, que incluyen desde la llamada lesión biliar florida hasta la fase final de cirrosis. Su patogenia es desconocida. No obstante, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y de numerosas alteraciones de la inmunorregulación sugieren que es de naturaleza autoinmune.

El tratamiento de la CBP debe ser conducido por un hepatólogo con experiencia y se basa en prevenir o aliviar los síntomas y las consecuencias de la colestasis crónica y, en lo posible, detener el daño de los conductos biliares para impedir la progresión de la enfermedad. Si el paciente está bien nutrido no requiere medidas dietéticas específicas. El

empleo de AUDC puede prevenir la progresión de la enfermedad y su uso con este fin, aunque aún controversial, ha sido demostrado en estudios randomizados. Por ello, el AUDC es hoy considerado la terapia estándar en la CBP.⁷¹ Se recomienda en dosis de 13-15 mg/kg/día con el objetivo de revertir en forma significativa las alteraciones de laboratorio. Dos estudios independientes han demostrado que una reducción de 40% de los niveles basales de fosfatasa alcalina o la normalización de los niveles de bilirrubina se asocia a un incremento de la supervivencia esperada de acuerdo con los modelos predictivos de la Clínica Mayo.⁷³ Esta respuesta se aprecia en el 60% de los casos y es más frecuente en pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad. Cuando la respuesta es subóptima, puede considerarse el empleo de otras drogas como la budesonida.⁷¹ En etapas avanzadas, los pacientes con CBP deben ser considerados candidatos para trasplante hepático como terapia definitiva. Los criterios más usados para definir el momento adecuado del trasplante son la hiperbilirrubinemia y la presencia de complicaciones asociadas a la hipertensión portal. Los pacientes con niveles de bilirrubina superiores a 6 mg/dl deben considerarse candidatos a trasplante, al igual que aquellos con ascitis refractaria, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular.

Colangitis esclerosante primaria (CEP): la CEP es una enfermedad hepática colestásica crónica caracterizada por inflamación y fibrosis del árbol biliar.⁷⁴ La fibrosis genera fenómenos obstructivos a nivel intra o extrahepático y puede determinar el desarrollo de cirrosis biliar con las consecuencias respectivas. La CEP es una enfermedad de patogenia desconocida en la que la injuria de los ductos biliares es inmunológica. Dada la frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha postulado que el daño del árbol biliar obedece a la existencia de antígenos comunes en el intestino y la vía biliar, o

a la ocurrencia de bacteremias frecuentes en las crisis de colitis.

No existen terapias demostradamente efectivas para la CEP.⁷⁵ El empleo de AUDC en dosis regulares y el manejo endoscópico de las estenosis dominantes de la vía biliar constituyen la base de la terapia actual.⁷¹ La terapia inmunosupresora puede considerarse en pacientes con características de superposición con hepatitis autoinmune. El uso de antibióticos puede ser de utilidad para prevenir la colangitis recurrente. Dependiendo del grado de insuficiencia hepática, debe considerarse el trasplante hepático en pacientes seleccionados. Los pacientes con CEP deben ser seguidos regularmente ante la posibilidad de desarrollar colangiocarcinomas.

Perspectivas terapéuticas

Agonistas de receptores nucleares

La información disponible sobre el rol de los RN y sus genes objetivos en la respuesta adaptativa a la colestasis ha determinado que estos receptores sean foco de intenso estudio como posibles blancos terapéuticos. La modulación de los RN teóricamente permitiría estimular la secreción biliar y limitar el daño a través de la estimulación de los sistemas de detoxificación de ácidos biliares y otros compuestos susceptibles de ser modificados en las reacciones de fase I y II y de vías “retrógradas” o de descarga basolateral y de eliminación renal (mediadas fundamentalmente por transportadores como MRP3 y 4). Hoy se sabe que PXR y CAR son los objetivos terapéuticos de “inductores enzimáticos” como la rifampicina y el fenobarbital, utilizados en el manejo de la colestasis mucho tiempo antes del descubrimiento de los RN. Estas drogas son capaces de reducir el prurito y mejorar las pruebas de función hepática,⁷⁶ aunque no de forma consistente o potente. Es de esperar entonces que nuevas drogas de acción selectiva y mayor potencia sean efectivas, lo que está actualmente bajo intenso escrutinio.⁷⁷

Por otra parte, FXR, que actúa como sensor intracelular de los niveles de ácidos biliares, es clave en la regulación de muchos de los procesos involucrados en la síntesis, transporte y detoxificación de dichas moléculas, por lo que parece ser un blanco terapéutico ideal en las enfermedades colestásicas. El agonista de FXR INT-747 (6-ECDC, un derivado sintético del ácido quenodeoxicólico), también llamado ácido obeticólico, ha sido probado en ensayos fase II en el tratamiento de la CBP y los resultados preliminares parecen prometedores.⁷⁸ Cuando se agrega en pacientes no respondedores a AUCD, INT-747 reduce significativamente los niveles séricos de las fosfatasa alcalinas. A pesar de estos resultados halagüeños, debe considerarse que la activación de FXR estimula el flujo biliar, lo que puede tener efectos negativos en la colestasis obstructiva (debido a los tumores, litiasis o estenosis dominantes en CEP) o en estadios avanzados de la CBP. En otras enfermedades colestásicas donde los defectos del transportador son el evento principal (p. ej., defectos hereditarios, expresión reducida del transportador en la colestasis asociada a sepsis o deterioro funcional del transportador por hormonas sexuales o drogas) o en estadios tempranos del síndrome de conductos biliares evanescentes, un incremento en el flujo biliar podría ser beneficioso.⁵²

Nuevos ursoderivados

El AUCD es la molécula anti-colestásica por antonomasia. Sus mecanismos de acción han sido ampliamente estudiados y su uso clínico ha probado ser eficaz en la terapia de la CBP y en la colestasis del embarazo.⁷⁹ En el caso de la CEP, sin embargo, produce mejoría de pruebas hepáticas pero los estudios controlados y los metaanálisis no han logrado probar un beneficio sustancial como aumento en la supervivencia o retraso en la indicación del trasplante hepático. Aún más, un estudio controlado con dosis altas de AUCD

(28-30 mg/kg) demostró un aumento de la mortalidad. Por ello, el desarrollo de nuevas moléculas con propiedades similares al AUCD, pero más eficaces, ha sido el objetivo de diversos grupos de investigación en años recientes. En este sentido, cabe destacar los estudios conducidos con el ácido nor-urso-deoxicólico (norAUCD), un homólogo del AUCD, con un grupo metileno menos en su cadena lateral. El norAUCD es un ácido débil que puede ser reabsorbido desde la bilis por los colangiocitos y resecretado por los hepatocitos, proceso llamado shunt colehepático, que se asocia a una hipercolelisis desde los colangiocitos.

Estudios en ratones con delección del gen codificante para el transportador de fosfolípidos de la membrana canalicular (Mdr2 en el ratón, MDR3 en el humano) que exhiben un fenotipo muy similar a la colangitis esclerosante de humanos,^{80, 81} han demostrado que el norAUCD es superior al AUCD en lo que respecta a mejoría de pruebas hepáticas, histología, marcadores de inflamación y fibrosis.⁸² Se piensa que el efecto terapéutico del norAUCD en ratones Mdr2-/- (modelo de colangitis esclerosante) se debe al aumento del flujo biliar, con el consiguiente lavado por arrastre de los ácidos biliares tóxicos. Otro efecto terapéutico sería la inducción del proceso de detoxificación y eliminación de ácidos biliares.

Con esta información, se espera la realización de ensayos clínicos en humanos para determinar la eficacia y seguridad de esta droga en la colangitis esclerosante y otras enfermedades colestásicas.

Agonistas de TGR5/GpBAR

Se han desarrollado agonistas selectivos de TGR5/gpBAR (INT-777) o de acción dual TGR5/FXR (INT-767). Un estudio reciente mostró que el uso de INT-767 en un modelo animal de colangiopatía crónica con ratones Mdr2-/- mejora significativamente las aminotransferasas, la inflamación hepática y la

fibrosis biliar. Resulta interesante que dicho efecto benéfico no se observó al emplear los agonistas selectivos INT-777 (TGR5) e INT-747 (FXR).⁶⁰ Es posible entonces concebir el desarrollo futuro de drogas anti-colestásicas basadas en el agonista TGR5/gpBAR.

Terapias del prurito basadas en LPA/autotaxina

Dado que la actividad sérica de la autotaxina parece incrementar los niveles de LPA en la colestasis, dicha enzima es considerada un blanco terapéutico con potencial en el manejo de tan perturbador síntoma.^{64,65} Teóricamente, la inhibición de la autotaxina⁸⁵ podría tener efectos positivos sobre el prurito en la colestasis.

CONCLUSIONES

Se han registrado importantes avances en el conocimiento de los mecanismos de secreción biliar y de los fenómenos que tienen lugar durante la insuficiencia secretora biliar o colestasis. Las alteraciones en la expresión o función de los transportadores de membrana parecen jugar un rol relevante en la injuria y ser parte de la respuesta adaptativa a la acumulación intracelular de ácidos biliares y otros compuestos potencialmente tóxicos para el hepatocito destinadas a limitar el importe de dichas sustancias, promover su excreción por rutas alternativas y su detoxificación a través de reacciones de conjugación.

La respuesta mencionada está en gran parte mediada por la acción de receptores nucleares cuya función puede modularse con compuestos de origen natural o sintético y, en consecuencia, explotarse terapéuticamente.

Se espera que estudios clínicos con tales compuestos, así como con otras drogas con acción anti-colestásica o diseñadas para el manejo de complicaciones de la colestasis (p. ej. prurito), contribuyan al desarrollo en los años venideros de nuevas estrategias tera-

péuticas para el manejo de las enfermedades colestásicas.

Agradecimiento: El presente trabajo fue parcialmente financiado por el proyecto FONDECYT #1110455 (a MA).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrese M. Colestasis. En: Weitz JC, Berger Z, Sabah S, Silva H, editores. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades digestivas. Santiago de Chile: Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2008. p. 248-56.
2. Penz-Osterreicher M, Osterreicher CH, Trauner M. Fibrosis in autoimmune and cholestatic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:245-58.
3. Arrese M, Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends Mol Med* 2003;9:558-64.
4. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83:633-71.
5. Dawson PA. Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. *Handb Exp Pharmacol* 2011:169-205.
6. Roma MG, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EA. Hepatocellular transport in acquired cholestasis: new insights into functional, regulatory and therapeutic aspects. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:567-88.
7. Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. *Handb Exp Pharmacol* 2011:205-59.
8. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev* 2010;62:1-96.
9. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* 2009;51:565-80.
10. Padda MS, Sánchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011;53:1377-87.
11. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773:283-308.

12. Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors as therapeutic targets in cholestatic liver diseases. *Br J Pharmacol* 2009;156:7-27.
13. Wagner M, Zollner G, Trauner M. Nuclear receptor regulation of the adaptive response of bile acid transporters in cholestasis. *Semin Liver Dis* 2010;30:160-77.
14. Elferink RO. Cholestasis. *Gut* 2003;52. Suppl 2:ii42-8.
15. Elferink RO, Groen AK. Genetic defects in hepatobiliary transport. *Biochim Biophys Acta* 2002;1586:129-45.
16. Jansen PL, Muller M, Sturm E. Genes and cholestasis. *Hepatology* 2001;34:1067-74.
17. Lee JM, Trauner M, Soroka CJ, Stieger B, Meier PJ, Boyer JL. Expression of the bile salt export pump is maintained after chronic cholestasis in the rat. *Gastroenterology* 2000;118:163-72.
18. Buscher HP, Miltenberger C, MacNelly S, Gerok W. The histoautoradiographic localization of taurocholate in rat liver after bile duct ligation. Evidence for ongoing secretion and reabsorption processes. *J Hepatol* 1989;8:181-91.
19. Pei QL, Kobayashi Y, Tanaka Y, Taguchi Y, Higuchi K, Kaito M, Ma N, Semba R, Kamisako T, Adachi Y. Increased expression of multidrug resistance-associated protein 1 (mrp1) in hepatocyte basolateral membrane and renal tubular epithelia after bile duct ligation in rats. *Hepatol Res* 2002;22:58-64.
20. Schrenk D, Gant TW, Preisegger KH, Silverman JA, Marino PA, Thorgeirsson SS. Induction of multidrug resistance gene expression during cholestasis in rats and nonhuman primates. *Hepatology* 1993;17:854-60.
21. Soroka CJ, Lee JM, Azzaroli F, Boyer JL. Cellular localization and up-regulation of multidrug resistance-associated protein 3 in hepatocytes and cholangiocytes during obstructive cholestasis in rat liver. *Hepatology* 2001;33:783-91.
22. Wagner M, Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Silbert D, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Guo GL, Schuetz JD, González FJ, Marschall HU, Denk H, Trauner M. Role of farnesoid X receptor in determining hepatic ABC transporter expression and liver injury in bile duct-ligated mice. *Gastroenterology* 2003;125:825-38.
23. Arrese M, Karpen SJ. Nuclear receptors, inflammation, and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:473-8.
24. Li L, Meier PJ, Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione. *Mol Pharmacol* 2000;58:335-40.
25. Raedsch R, Lauterburg BH, Hofmann AF. Altered bile acid metabolism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1981;26:394-401.
26. Donner MG, Keppler D. Up-regulation of basolateral multidrug resistance protein 3 (Mrp3) in cholestatic rat liver. *Hepatology* 2001;34:351-9.
27. Lee J, Azzaroli F, Wang L, Soroka CJ, Gigliozzi A, Setchell KD, Kramer W, Boyer JL. Adaptive regulation of bile salt transporters in kidney and liver in obstructive cholestasis in the rat. *Gastroenterology* 2001;121:1473-84.
28. Zollner G, Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;38:717-27.
29. Zollner G, Fickert P, Zenz R, Fuchsbichler A, Stumptner C, Kenner L, Ferenci P, Stauber RE, Krejs GJ, Denk H, Zatloukal K, Trauner M. Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases. *Hepatology* 2001;33:633-46.
30. Kullak-Ublick GA, Beuers U, Fahney C, Hagenbuch B, Meier PJ, Paumgartner G. Identification and functional characterization of the promoter region of the human organic anion transporting polypeptide gene. *Hepatology* 1997;26:991-7.
31. Oswald M, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, Beuers U. Expression of hepatic transporters OATP-C and MRP2 in primary sclerosing cholangitis. *Liver* 2001;21:247-53.
32. Stieger B, Geier A. Genetic variations of bile salt transporters as predisposing factors for drug-induced cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy and therapeutic response of viral hepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:411-25.
33. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, DeYoung JA, Juijn JA, Liao M, Klomp LW, Lomri N, Berger R, Scharschmidt BF, Knisely AS,

- Houwen RH, Freimer NB. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998;18:219-24.
34. Karlsen TH, Hov JR. Genetics of cholestatic liver disease in 2010. *Curr Opin Gastroenterology* 2010;26:251-8.
 35. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Koschis SA, Dahl N, Arnell H, Sokal E, Dahan K, Childs S, Ling V, Tanner MS, Kagallwalla AF, Nemeth A, Pawlowska J, Baker A, Mieli-Vergani G, Freimer NB, Gardiner RM, Thompson RJ. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-8.
 36. Paulusma CC, Elferink RP, Jansen PL. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Semin Liver Dis* 2010;30:117-24.
 37. Van der Woerd WL, Van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, Van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:541-53.
 38. Trauner M, Fickert P, Halilbasic E, Moustafa T. Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:542-8.
 39. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27:77-98.
 40. Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, Swainsbury RA, Dang TS, Day CP. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology* 2007;132:272-81.
 41. Houten SM, Auwerx J. The enterohepatic nuclear receptors are major regulators of the enterohepatic circulation of bile salts. *Ann Med* 2004;36:482-91.
 42. Boyer JL. Nuclear receptor ligands: rational and effective therapy for chronic cholestatic liver disease? *Gastroenterology* 2005;129:735-40.
 43. Wagner M, Trauner M. Transcriptional regulation of hepatobiliary transport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Hepatol* 2005;4:77-99.
 44. Zollner G, Marschall HU, Wagner M, Trauner M. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations. *Mol Pharm* 2006;3:231-51.
 45. Jung D, Podvenc M, Meyer UA, Mangelsdorf DJ, Fried M, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Human organic anion transporting polypeptide 8 promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *Gastroenterology* 2002;122:1954-66.
 46. Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, Fattinger K, Meier PJ, Hagenbuch B. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* 2001;120:525-33.
 47. Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem* 2001;276:28857-65.
 48. Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, Tontonoz P, Kliewer S, Willson TM, Edwards PA. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem* 2002;277:2908-15.
 49. Goodwin B, Jones SA, Price RR, Watson MA, McKee DD, Moore LB, Galardi C, Wilson JG, Lewis MC, Roth ME, Maloney PR, Willson TM, Kliewer SA. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LXR-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell* 2000;6:517-26.
 50. Lu TT, Makishima M, Repa JJ, Schoonjans K, Kerr TA, Auwerx J, Mangelsdorf DJ. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Mol Cell* 2000;6:507-15.
 51. Denson LA, Sturm E, Echevarria W, Zimmerman TL, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Karpen SJ. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid-induced inhibition of the rat bile acid transporter, ntcp. *Gastroenterology* 2001;121:140-7.

52. Wagner M, Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology* 2011;53:1023-34.
53. Han SJ, Lonard DM, O'Malley BW. Multimodulation of nuclear receptor coactivators through posttranslational modifications. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:8-15.
54. Chopra AR, Louet JF, Saha P, An J, Demayo F, Xu J, York B, Karpen S, Finegold M, Moore D, Chan L, Newgard CB, O'Malley BW. Absence of the SRC-2 coactivator results in a glycogenopathy resembling Von Gierke's disease. *Science* 2008;322:1395-9.
55. Anwer MS. Cellular regulation of hepatic bile acid transport in health and cholestasis. *Hepatology* 2004;39:581-90.
56. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
57. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol* 2012;56:952-64.
58. Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, Fukusumi S, Habata Y, Itoh T, Shintani Y, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003;278:9435-40.
59. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:678-93.
60. Baghdasaryan A, Claudel T, Gumhold J, Silbert D, Adorini L, Roda A, Vecchiotti S, González FJ, Schoonjans K, Strazzabosco M, Fickert P, Trauner M. Dual farnesoid X receptor/TGR5 agonist INT-767 reduces liver injury in the Mdr2^{-/-} (Abcb4^{-/-}) mouse cholangiopathy model by promoting biliary HCO output. *Hepatology* 2011;54:1303-12.
61. Keitel V, Donner M, Winandy S, Kubitz R, Haussinger D. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:78-84.
62. Hov JR, Keitel V, Laerdahl JK, Spomer L, Ellinghaus E, ElSharawy A, Melum E, Boberg KM, Manke T, Balschun T, Schramm C, Bergquist A, Weismuller T, Gotthardt D, Rust C, Henckaerts L, Onnie CM, Weersma RK, Sterneck M, Teufel A, Runz H, Stiehl A, Ponsioen CY, Wijnnga C, Vatn MH, Stokkers PC, Vermeire S, Mathew CG, Lie BA, Beuers U, Manns MP, Schreiber S, Schrupf E, Haussinger D, Franke A, Karlsen TH. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2010;5:e12403.
63. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *J Hepatol* 2011;54:1263-72.
64. Oude Elferink RP, Kremer AE, Beuers U. Mediators of pruritus during cholestasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:289-93.
65. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(7):1150-8.
66. Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:313-9.
67. Hardy T, MacDonald C, Jones DE, Newton JL. A follow-up study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:1551-2.
68. Balmer ML, Dufour JF. Treatment of hypercholesterolemia in patients with primary biliary cirrhosis might be more beneficial than indicated. *Swiss Med Wkly* 2008;138:415-9.
69. Guanabens N, Pares A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:84-94.
70. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:438-45.
71. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
72. Nguyen DL, Juran BD, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:647-54.
73. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52:745-58.
74. Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2012;32:352-69.
75. Gotthardt D, Chahoud F, Sauer P. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and

- therapeutic problems. *Dig Dis* 2011;29. Suppl 1:41-5.
76. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, Silbert D, Fuchsbichler A, Benthin L, Grundstrom R, Gustafsson U, Sahlin S, Einarsson C, Trauner M. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005;129:476-85.
77. Kakizaki S, Takizawa D, Tojima H, Horiguchi N, Yamazaki Y, Mori M. Nuclear receptors CAR and PXR; therapeutic targets for cholestatic liver disease. *Front Biosci* 2012;17:2988-3005.
78. Claudel T, Zollner G, Wagner M, Trauner M. Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:867-78.
79. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:523-44.
80. Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, Zollner G, Kaser A, Tilg H, Krause R, Lammert F, Langner C, Zatloukal K, Marschall HU, Denk H, Trauner M. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2004;127:261-74.
81. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Weiglein AH, Lammert F, Marschall HU, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology* 2002;123:1238-51.
82. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, Fuchsbichler A, Zollner G, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Liu J, Waalkes MP, Cover C, Denk H, Hofmann AF, Jaeschke H, Trauner M. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006;130:465-81.
83. Albers HM, Ovaa H. Chemical Evolution of Autotaxin Inhibitors. *Chem Rev* 2012;112(5):2593-603.

⇐ JUAN PABLO ARAB

⇐ ESTEBAN GLASINOVIC

⇐ MARCO ARRESE



Enfermedad hepática por alcohol

RAÚL LAZARTE CUBA, CLAUDIA PAVEZ AZURMENDI, JAIME PONIACHIK TELLER ◀

EL CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL es una de las mayores causas de morbilidad prevenible.^{1,2} Es el factor de riesgo más importante de enfermedad hepática aguda y crónica en el mundo, de diversos tipos de cáncer, y de violencia doméstica y social.³ Es responsable del 3,8% del total de decesos⁴ y es la tercera causa prevenible de muerte en la población joven de los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.).^{5,6} Europa es la región de mayor consumo de alcohol en el mundo y la evidencia sobre el aumento de enfermedad y costos atribuibles al consumo excesivo es muy amplia.⁷ Recientemente, algunos países como Chile han aprobado nuevas leyes que aumentan las penalidades por conducir bajo la influencia del alcohol.

Los efectos del alcohol sobre el hígado dependen de la cantidad y duración del consumo. La ingesta de alcohol incluso por pocos días puede producir hígado graso (esteatosis), en el que se encuentran hepatocitos con macrovesículas de triglicéridos. Aunque el hígado graso alcohólico mejora con la abstinencia, la esteatosis predispone a los individuos que continúan bebiendo a fibrosis hepática y cirrosis.¹⁰ El riesgo de cirrosis se incrementa proporcionalmente con la ingesta de 30 gramos de alcohol o más por día. El riesgo más alto está asociado con el consumo de 120 gramos de alcohol o más

al día.^{9,10} Hay otros factores que aceleran la progresión de la enfermedad hepática alcohólica (EHA), como sexo femenino,^{9,10} características genéticas, sobrepeso, infección por los virus de las hepatitis B y C, tabaco, entre otros.^{8,11,12}

Los patrones de ingesta de alcohol varían geográficamente.^{13,14} Alrededor de dos tercios de la población adulta de EE. UU. bebe algo de alcohol.^{14,15} La mayoría ingiere cantidades pequeñas o moderadas sin evidencia clínica de enfermedad.^{16,17} Aunque se ignora la prevalencia exacta, aproximadamente se estima que el 7,4% de los estadounidenses cumplieron criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Psiquiátricas IV (DSM IV) para el diagnóstico de abuso y/o dependencia del alcohol.^{18,19}

En el Perú, el 44% de todas las muertes por enfermedad hepática fueron atribuidas al alcohol.²⁰ En 1995, el Ministerio de Salud registró a la cirrosis como la primera causa de muerte entre los 25 y 50 años, siendo el mismo grupo etario el que presenta la mayor tasa de consumo de alcohol.^{20,21} Este hecho tiene gran repercusión socio-económica, pues constituye un porcentaje importante de la población económicamente activa.²⁰

En Chile, la cirrosis es la cuarta causa de muerte, y dentro de esta el alcohol representa

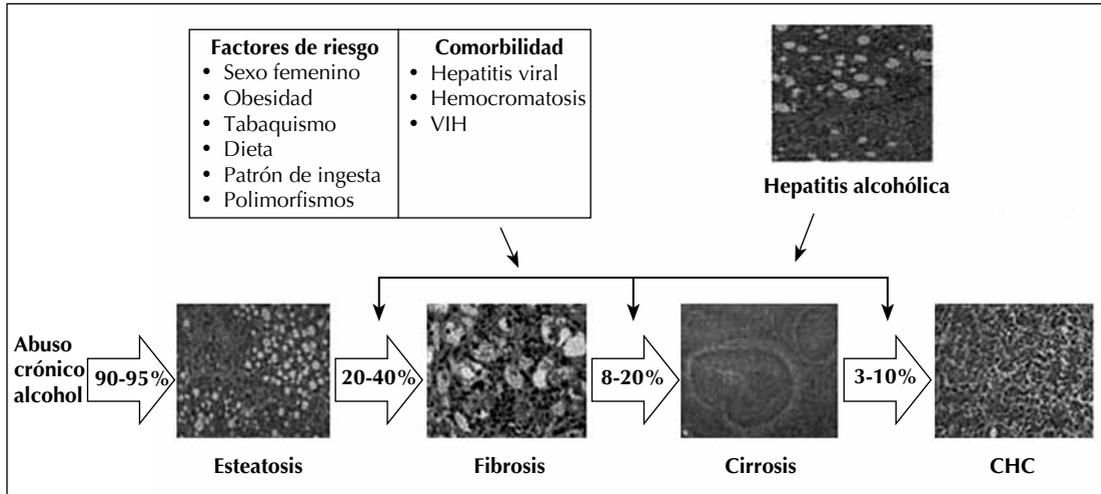


Figura 1. Espectro de la EHA, factores de riesgo, comorbilidad y progresión (tomado de Gao y Bataller²³ con autorización)

la principal causa con 39% del total.²² La Organización Mundial de la Salud (OMS) coloca al alcohol en el segundo lugar como factor de riesgo para la salud en países desarrollados, con 9% de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD).⁷

ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD

La EHA presenta un amplio espectro que va desde el hígado graso simple hasta las formas más graves de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis alcohólica (HA), la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) (figura 1).²³

Estas son etapas diferentes que pueden estar simultáneamente presentes en un mismo individuo.^{13,24,26} Además, pueden estar asociadas con diversos cambios histológicos (que tienen diferentes grados de especificidad para la EHA), incluyendo la presencia de cuerpos de Mallory, megamitocondrias, fibrosis perivenular y/o perisinusoidal y necrosis hialina esclerosante.²⁴ El hígado graso (una respuesta temprana al consumo de alcohol) se desarrolla en la mayoría de los bebedores; la esteatosis leve está en los hepatocitos de la zona 3 (perivenular), también puede afectar

la zona 2 e incluso los hepatocitos de la zona 1 (periportal) cuando la lesión hepática es más severa. Solo alrededor del 30% de los bebedores desarrolla formas más graves de EHA, como fibrosis y cirrosis.²⁵

El hígado graso simple es usualmente asintomático y autolimitado, y puede ser completamente reversible con abstinencia de 4 a 6 semanas.²⁷⁻²⁹ Sin embargo, algunos estudios sugieren que la progresión a fibrosis va de 20 a 40%, y de estos casos, entre el 8 a 20% puede evolucionar a cirrosis a pesar de estar en abstinencia.^{23,30-32}

La fibrosis comienza en el área perivenular y está influenciada por la cantidad de alcohol ingerido.^{33,34} La fibrosis perivenular se produce en 40-60% de los pacientes que ingieren más de 40-80 gramos al día durante un promedio de veinticinco años. La esclerosis perivenular ha sido identificada como factor de riesgo importante e independiente para la progresión de la lesión hepática a fibrosis o cirrosis, que puede ser micronodular pero en ocasiones puede ser mixta micronodular y macronodular.^{35,36}

Un subgrupo de pacientes con EHA desarrollará HA grave, cuyo pronóstico es

sustancialmente peor a corto plazo.³⁷ La HA va desde lesiones leves a severas y lesiones potencialmente mortales, y se presenta en forma aguda generalmente sobre un daño hepático crónico.^{38,39} Se desconoce su verdadera prevalencia, pero los estudios histológicos de los pacientes con EHA sugieren que la HA puede estar presente en un 10 a 35% de los pacientes alcohólicos hospitalizados.^{40,42} La cirrosis se desarrolla hasta en un 50% en estos casos.^{43,44} La probabilidad de que la HA progrese es mayor entre aquellos que siguen abusando del alcohol. La abstinencia de alcohol en series pequeñas no garantiza la recuperación completa. Solo el 27% de los pacientes con abstinencia tuvo una normalización histológica, mientras que 18% progresó a cirrosis; el resto de los pacientes tuvo HA persistente cuando fue seguido durante más de 18 meses.¹⁴

FACTORES DE RIESGO

La probabilidad de desarrollar enfermedad hepática progresiva inducida por alcohol no es completamente dosis-dependiente; esto ocurre en solo un subgrupo de pacientes. Existen algunos factores de riesgo identificados que influyen en el riesgo de desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática.²³

La cantidad de alcohol ingerido (independientemente del tipo de bebida alcohólica utilizada) es el más importante factor de riesgo para el desarrollo de EHA.⁴⁴ La relación entre la cantidad de alcohol y el desarrollo de enfermedad hepática es claramente no lineal.⁴⁵⁻⁴⁸ Sin embargo, existe una correlación significativa entre el consumo per cápita y la prevalencia de cirrosis.⁴⁹ El hecho de que solo cerca del 35% de bebedores excesivos desarrolle EHA severa indica que están involucrados otros factores de riesgo.²⁴

Consumo de alcohol

- *Cantidad.* La cantidad de alcohol ingerida (independientemente del patrón de

consumo) es el más importante factor para el desarrollo de EHA.⁵⁰ El riesgo de progresar a cirrosis se incrementa con la ingestión de 60-80 gramos al día de alcohol por diez años o más en hombres y 20 gramos al día en mujeres.^{51,52} Sin embargo, aun bebiendo a esos niveles, solo entre el 6 a 40% desarrolla cirrosis.^{51,53} En un estudio de cohorte de casi 7000 personas en dos comunidades del norte de Italia se observó que solamente el 13,5% desarrolló EHA, incluso entre aquellos individuos con ingesta diaria muy alta de alcohol (120 gramos al día).⁵³ El riesgo de desarrollar EHA se incrementó con una ingestión de alcohol a lo largo de la vida de más de 100 kilogramos. El umbral tóxico del alcohol no es completamente conocido, y se sugiere no más de 20 gramos en mujeres y 30-40 gramos en hombres.

- *Tipo de bebida alcohólica.* El tipo de bebida alcohólica consumida podría aumentar el riesgo de desarrollar EHA. En un estudio de más de 30.000 personas en Dinamarca, beber cerveza o licores destilados fue asociado más probablemente con EHA que beber vino.⁵⁴
- *Patrón de consumo de alcohol.* Otro factor es el patrón de consumo de alcohol. Se ha reportado que beber fuera de la hora de comidas incrementa 2,7 veces el riesgo de EHA comparado con el consumo de alcohol solo durante las comidas.⁵⁵ El consumo compulsivo de alcohol (consumo muy elevado de alcohol en un corto período de tiempo), definido por algunos investigadores como 5 tragos para un hombre y 4 tragos para una mujer en aproximadamente 2 horas, también ha mostrado incrementar el riesgo de desarrollar EHA.^{56,57}

Factores genéticos

La EHA resulta de una compleja interacción de factores de comportamiento, medio

ambiente y genéticos. Aunque hay una correlación positiva entre la ingesta acumulativa de alcohol y el grado de fibrosis hepática, existe una variabilidad extensa en la respuesta histológica individual al abuso del alcohol.^{58,59} A niveles similares de consumo, algunos pacientes solo desarrollan esteatosis macrovesicular mientras otros desarrollan fibrosis y cirrosis.⁶⁰

Variaciones en los genes que codifican las enzimas antioxidantes, las citoquinas y otros mediadores inflamatorios, enzimas que metabolizan el alcohol, pueden jugar un rol importante.⁶⁰ Los hijos de alcohólicos que han sido adoptados tuvieron una mayor tasa de dependencia del alcohol que los niños adoptados de padres no alcohólicos que se corroboraron como controles (18% frente a 5%).⁶¹

En estudios de población, los gemelos monocigóticos fueron aproximadamente dos veces más propensos a beber que los gemelos dicigóticos, y entre los que bebían, en los monocigóticos se observó que la ingesta era similar y la misma cantidad y frecuencia. Además, los monocigóticos tienen una prevalencia significativamente más alta de cirrosis hepática alcohólica que los dicigóticos.⁶²

Los polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo del alcohol (incluyendo la enzima deshidrogenasa alcohólica, la enzima acetaldehído deshidrogenasa y el sistema del citocromo P450) y los que regulan la liberación de citoquinas mediada por endotoxinas se han asociado con la EHA.^{63,64} Sin embargo, hasta la fecha las alteraciones genéticas específicas para la susceptibilidad al abuso de alcohol y el desarrollo de EHA están por precisarse.¹⁵ Como dato reciente, el primer factor genético de riesgo confirmado para EHA es la portación heterocigótica y homocigótica del alelo PNPLA3 rs (G).⁶⁵

Sexo femenino. Es un factor de riesgo bien documentado de susceptibilidad a la EHA. Las mujeres han demostrado ser dos veces más sensibles a la hepatotoxicidad mediada

por alcohol y pueden desarrollar EHA severa a dosis más bajas y con menor duración del consumo de alcohol en comparación con los hombres.^{23,66-68}

Diversos estudios han mostrado que la velocidad de metabolización del alcohol es menor en las mujeres en comparación con los hombres tras el consumo de cantidades iguales de alcohol.⁶⁸ Esto podría ser explicado por una menor cantidad de la enzima deshidrogenasa alcohólica gástrica, mayores niveles de alcohol en sangre, además de tener una proporción mayor de grasa corporal. Otro factor podría ser los cambios en la absorción del alcohol en el ciclo menstrual.^{23,66-68}

Raza. Existe alto riesgo de injuria hepática que puede ser asociado con la herencia racial y étnica de una persona.⁶⁹ Las tasas de cirrosis hepática alcohólica son más altas en hombres afroamericanos e hispanos en comparación con hombres caucásicos, y las tasas más altas de mortalidad se presentan en hombres hispanos.⁷⁰ Estas diferencias no parecen estar relacionadas con la cantidad de alcohol consumido.

Desnutrición. Cuando existe EHA, la mortalidad aumenta en paralelo con el deterioro del estado de nutrición, aproximadamente 80% en desnutrición severa.⁷¹ Las anomalías en los micronutrientes, como la disminución de las vitaminas A y E, también pueden potencialmente agravar la EHA.⁷²

Lípidos. Animales de experimentación desarrollan EHA cuando se les alimenta con dietas ricas en grasas poliinsaturadas;⁷³ en cambio, la dieta rica en grasas saturadas parece tener un rol protector.

Obesidad. Representa otro factor importante que acelera la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis en la EHA.⁷⁴⁻⁷⁶ Los alcohólicos obesos tienen más daño hepático que los de peso normal.⁷⁷ Los estudios experimentales indican que los efectos sinérgicos de la obesidad y el alcohol involucran la respuesta del retículo endoplásmico al estrés oxidativo celular, la activación de

macrófagos tipo I y la resistencia a la insulina y adiponectina.^{78,79}

Otros. La ingesta de alcohol tiene efectos aditivos al daño por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) —este último puede aumentar treinta veces el riesgo de cirrosis⁸⁰— y/o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la hemocromatosis, y acelera la progresión de enfermedades hepáticas.²⁴

PATOGENIA

El alcohol es primariamente oxidado, siendo convertido en acetaldehído por la alcohol deshidrogenasa en el citosol, por la citocromo P450 en los microsomas y por la catalasa en los peroxisomas.^{24,81-83} El metabolismo del alcohol genera especies reactivas de oxígeno y causa peroxidación lipídica, disminución de la glutatión mitocondrial y de la S-adenosilmetionina; todos estos productos sensibilizan a los hepatocitos a la injuria.²⁵ El acetaldehído es rápidamente metabolizado por la aldehído deshidrogenasa a acetato en la mitocondria.^{25,81} El acetaldehído es un compuesto reactivo altamente tóxico para los hepatocitos debido a que forma una variedad de aductos que promueven la disminución de glutatión, la peroxidación lipídica y el daño mitocondrial.^{25,81,84,85}

El acetato que resulta de la oxidación del acetaldehído es rápidamente liberado del hígado a la circulación y es metabolizado a CO₂ a través del ciclo de los ácidos tricarbónicos principalmente en el músculo esquelético.²⁵

En resumen, las consecuencias del metabolismo del alcohol por las vías oxidativas, que pueden contribuir en varios grados de daño hepático, son: (i) generación de acetaldehído/formación de aductos; (ii) cambios en el estado redox del hepatocito (aumento de la ratio NADH/NAD⁺); (iii) formación de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), especies reactivas de nitrógeno (RNS por sus siglas en inglés) y estrés oxidativo; (iv) formación de acetato.⁵⁷

Esteatosis

La esteatosis hepática es la acumulación principalmente de triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol en los hepatocitos.

El metabolismo oxidativo del alcohol genera un exceso de equivalentes reducidos de nicotinamida dinucleótico (NADH). Los cambios en el potencial de óxido-reducción en la NADH/NAD⁺ en el hígado inhiben la betaoxidación de ácidos grasos a través de la inhibición del PPAR- α , un receptor nuclear que controla la transcripción de genes involucrados en la oxidación y transporte de ácidos grasos.^{86,87} Además, existe un aumento en la síntesis de lípidos a través del incremento del SREBP-1, un factor transcripcional que promueve la síntesis de ácidos grasos al activar genes que regulan la síntesis lipídica por el alcohol o sus metabolitos.²³

Hepatitis alcohólica

La inflamación y el daño hepatocelular son las características de la HA. El infiltrado está dado fundamentalmente por neutrófilos, macrófagos, además de linfocitos. Estos son estimulados por la liberación de citoquinas y quimioquinas (FNT α , IL-1, IL-8, IL-17) por las células de Kupffer, las células esteladas hepáticas (CEH) y los hepatocitos.^{25,88} Los productos de la peroxidación lipídica se pueden combinar con acetaldehído y con las proteínas para producir neoantígenos, que pueden estimular una respuesta autoinmune aumentando la presencia de los linfocitos B y T.^{25,88}

El alcohol promueve la traslocación de lipopolisacáridos (LPS) desde el lumen del intestino delgado y grueso hasta llegar al hígado vía porta. En la célula de Kupffer, el LPS se une al CD14, que se combina con TLR4 y activa los genes de múltiples citoquinas desencadenando efectos sistémicos como fiebre, anorexia y pérdida de peso. Entre las principales citoquinas mediadoras de este proceso destacan la interleucina-8 y la proteína

quimiotáctica de monocitos (PCM-1), que atrae a los neutrófilos y los macrófagos.^{25,88}

Existen nuevas y promisorias estrategias principalmente focalizadas en la modulación de la microbiota intestinal (probióticos) y la reducción de la respuesta inflamatoria (quimioquinas CXC, interleuquina-17, el sistema del complemento) sin afectar la regeneración del hígado. Objetivos prometedores tienen los receptores de endocannabinoides (CB1 y CB2), los activadores de circuina y los receptores de adenosina.^{89,90,91}

Fibrosis

La fibrosis hepática es una respuesta inespecífica a la injuria crónica. Se caracteriza por la acumulación excesiva de colágeno y matriz proteica extracelular (MPE).^{23,91,92} Las CEH activadas son la principal fuente de la mayor producción de MPE.

El daño hepatocelular, las células de Kupffer y los metabolitos del alcohol (acetaldehído) activan las CEH. Esto ocurre debido a que aumentan los niveles de citoquinas, quimioquinas y los factores neuroendocrinos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).^{23,93,94} Además, como ya se mencionó, el aumento de LPS producto de la mayor ingesta de alcohol activa las células de Kupffer, las cuales elevan la producción de TGF- β , citoquinas y quimioquinas, estimulando a su vez a las CEH. Otro punto relevante es que el alcohol inhibe los efectos antifibróticos de las células *natural killer*, las que destruyen las CEH activadas, promoviendo así la fibrosis hepática.²³ El progreso fibrogénico en la EHA es un ejemplo del gran efecto cruzado entre las células residentes e infiltrantes del hígado, con mecanismos paracrinos y autocrinos que conducen a la injuria, la apoptosis y la inflamación.⁹⁵

Carcinoma hepatocelular (CHC)^a

Al igual que la cirrosis de cualquier otra etiología, la cirrosis hepática alcohólica es un factor importante de riesgo para el CHC. Los mecanismos que contribuyen al desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis son complejos e incluyen el acortamiento de los telómeros (que inducen a inestabilidad cromosómica), alteraciones del micro y macroambiente que promueven la supervivencia y proliferación de las células tumorales, la pérdida de control del ciclo celular y la activación de las vías oncogénicas.^{24,86} Como mecanismos adicionales hay evidencia acerca de la formación de acetaldehído por la oxidación del alcohol, que es un carcinógeno con propiedades mutagénicas; la activación del CYP2E1, que metaboliza muchos de los compuestos procarcinogénicos; además del efecto inmunosupresor del alcohol.²⁵

En el pasado, el alcohol fue considerado más un co-carcinógeno que un carcinógeno directo, pero recientes estudios han identificado claramente al etanol como un carcinógeno hepático por sí mismo. Otros mecanismos de la carcinogénesis por alcohol incluyen: (i) estrés oxidativo; (ii) depleción de retinoides; (iii) deficiencia de la metilación del DNA; (iv) genotoxicidad; (v) inducción del CYP2E1 por alcohol, que puede interferir en el metabolismo de ciertos pro carcinógenos como las nitrosaminas, los hidrocarburos policíclicos y las aflatoxinas. El acetaldehído es rápidamente metabolizado en el hígado y no juega mayor rol en el CHC.⁹⁶

DIAGNÓSTICO

Despistaje de abuso de alcohol

En ocasiones, el reconocimiento y detección del consumo de alcohol no es fácil o resulta poco fidedigno por omisión de la información. La historia clínica puede sugerir el abuso o dependencia del alcohol. El abuso de alcohol es definido como el consumo excesivo sin consecuencias físicas ni sociales perjudiciales, mientras que la dependencia

a Sobre el tema, consúltese el artículo del Dr. Santiago Mestanza Vásquez, p. 183.

se define como el consumo continuo a pesar de los daños físicos y sociales.⁸⁸

El interrogatorio debe dirigirse a la obtención del patrón, tipo, tiempo, cantidad de la ingesta, y la evaluación de las eventuales consecuencias sociales o psicológicas originadas por el abuso de alcohol. Para la detección se han considerado los test bioquímicos, cuyos resultados son menos sensibles que los cuestionarios para la pesquisa,^{97,98} pero pueden ser útiles para identificar una recaída.^{99,100} Se han utilizado diversos cuestionarios para detectar la dependencia o abuso de alcohol, incluyendo el Cuestionario CAGE, el test de tamizaje de alcohol de Michigan y el test de identificación de desórdenes con el alcohol como el Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT),^{14,87,101,102} los que deberían ser aplicados en la consulta ambulatoria cuando hay casos sospechosos. En el nuevo Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - DSM V (que será publicado en mayo de 2013), probablemente se combine el abuso y dependencia en una entidad llamada "desórdenes en el uso del alcohol" (*alcohol use disorder*, AUD). Esta condición tendrá varios grados de severidad y contempla once criterios que cubren cuatro diferentes áreas: biológica, injurias médicas, comportamiento e injuria social y funcional. También se espera que el futuro Código Internacional de Enfermedades - CIE 11 converja en esta definición.⁷

Diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica

El diagnóstico de la EHA se basa en la documentación de consumo de alcohol, la evidencia clínica de enfermedad hepática y la alteración de laboratorio que la sugieran.^{103,104} Generalmente, los pacientes son asintomáticos.¹⁰⁵

Examen físico

El examen físico puede variar desde la normalidad hasta evidencias de una cirrosis

hepática avanzada. Tiene muy baja sensibilidad para determinar si el alcohol es la causa de las alteraciones.¹⁰⁶ La hepatomegalia se puede observar hasta en 70% de los pacientes con esteatosis hepática.³⁰ Algunas características específicas de la EHA son difíciles de identificar, sin embargo, ciertos hallazgos en el examen físico han sido asociados con una mayor probabilidad de cirrosis secundaria a alcohol: hipertrofia parotídea, contractura de Dupuytren y signos asociados con feminización.¹⁰⁷

La presencia de encefalopatía hepática, circulación colateral en la pared abdominal, edema, ascitis y arañas vasculares determinan un mayor riesgo de mortalidad a un año.¹⁰⁸

Exámenes de laboratorio

No existe ningún parámetro de laboratorio que establezca con certeza el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica. Un 70% de pacientes con esteatosis hepática tendrá exámenes de laboratorio dentro del rango normal.

En pacientes con daño hepático alcohólico pueden observarse alteraciones de laboratorio, incluida la elevación de aminotransferasas séricas.¹⁰⁹ Cerca del 70% de los pacientes tiene una relación aspartato aminotransferasa (AST) / alanino transferasa (ALT) mayor a 2, parámetro que es más significativo en pacientes sin cirrosis.^{110,111} Un valor de AST/ALT > a 3 es altamente sugerente de EHA. La AST típicamente se encuentra elevada 2 a 6 veces sobre el límite normal en la HA. Niveles mayores de 500 IU/l de AST o ALT superior a 200 IU/l deben sugerir otra etiología. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGGT) se encuentra elevada en un gran porcentaje de casos de EHA, siendo muy sensible pero poco específica ya que puede ser afectada por múltiples factores como la edad, la obesidad y la diabetes. Los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser normales o estar significativamente alterados.¹¹³

Imágenes

La imaginología se ha utilizado para evaluar la presencia de enfermedad hepática y no tiene ningún rol en el establecimiento del alcohol como etiología.

La utilidad principal del estudio con imágenes es excluir otras causas que puedan alterar las pruebas hepáticas en un paciente que consume alcohol en exceso.¹¹⁵ Algunas características que podrían sugerir cirrosis secundaria a alcohol son: aumento de volumen del lóbulo caudado, visualización de la escotadura hepática posterior derecha y menor tamaño de los nódulos de regeneración hepáticos.¹¹⁴ La medida de rigidez hepática por elastografía transitoria es actualmente el método de elección para detectar la fibrosis / cirrosis hepática alcohólica (estadio F3/4). La rigidez hepática normal (<6 kPa) excluye fibrosis manifiesta. Para una óptima interpretación, la elastografía transitoria debería ser realizada simultáneamente con un ultrasonido abdominal para excluir condiciones que modifican la rigidez (congestión, colestasis, anormalidades morfológicas). Además, la interpretación correcta de la elastografía transitoria requiere de exámenes de laboratorio como aminotransferasas actualizadas. Los pacientes con rigidez hepática menor de 30 kPa y transaminasa glutámico oxalacética (GOT=AST) mayor de 100 U/ml deberían ser reevaluados después de una desintoxicación de alcohol, a fin de determinar con más precisión el estadio de fibrosis en ausencia de inflamación significativa.¹¹⁵

Biopsia hepática

La EHA es a menudo de diagnóstico clínico. La biopsia hepática raramente es necesaria para establecer el diagnóstico, pero en ocasiones se requiere para clarificar casos de presentación atípica, definir mejor la contribución del alcohol en pacientes con otros factores de riesgo y para evaluar la severidad de la enfermedad.¹¹⁶ Es importante destacar que el 20% de los pacientes con historia de

abuso de alcohol tiene una etiología secundaria o coexistente de enfermedad hepática.¹¹⁷ Las características histológicas inducidas por alcohol varían dependiendo de la etapa y severidad, observándose esteatosis, inflamación lobular, fibrosis periportal, cuerpos de Mallory, vacuolización nuclear, proliferación de ductos biliares y, finalmente, fibrosis y cirrosis.²⁴ Estas pueden coexistir en la misma biopsia, sin embargo, no son individualmente patognomónicas de EHA.

DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

En la HA grave, el diagnóstico se basa en la disfunción hepática severa en un contexto de consumo excesivo de alcohol y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática. El cuadro clínico se caracteriza por compromiso del estado general, anorexia, fiebre, ictericia, baja de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos.¹¹⁸

La elevación de las aminotransferasas (ALT y AST, ambas menores de 300 UI/l), una relación del nivel de AST/ALT mayor a 2, bilirrubina sérica total mayor de 5 mg/dl, un INR elevado, leucocitosis con neutrofilia en ausencia de infección, trombocitopenia, hipoalbuminemia, ascitis y una historia de consumo excesivo de alcohol son indicadores de hepatitis alcohólica hasta que no se demuestre lo contrario. La AST típicamente se encuentra elevada 2 a 6 veces sobre el límite normal en la HA grave.¹¹⁹ La biopsia en la HA puede demostrar características específicas, incluyendo esteatosis (82%), cuerpos de Mallory (76%), depósitos de colágeno intrasinusoidales y pericentrales, balonamiento de hepatocitos con inflamación lobular e infiltrado polimorfonuclear (97%) que afecta la región perivenular en estadios tempranos y fibrosis con o sin cirrosis. En la biopsia, la severidad de la inflamación y los cambios colestásicos se correlacionan con un mal pronóstico, pudiendo también predecir la respuesta al tratamiento corticoidal en la HA grave.^{120,121}

Algunos estudios han demostrado que la confirmación histológica del diagnóstico de HA se logra en alrededor del 70-80% de los pacientes.¹²² El incentivo para realizar el diagnóstico histológico va a depender de los posibles riesgos de la biopsia y de los riesgos causados por el tratamiento. La esteatohepatitis alcohólica (*alcoholic steatohepatitis*, ASH) se define por una biopsia hepática que presenta coexistencia de esteatosis, balonamiento hepático y un infiltrado inflamatorio con polimorfonucleares.¹⁶²

Es importante resaltar que los pacientes con historia de abuso de alcohol y evidencia de enfermedad hepática deben realizarse exámenes de laboratorio para descartar otras etiologías.

Evaluación de la severidad y pronóstico de la HA

Las decisiones sobre el tratamiento dependerán de la capacidad para estimar el pronóstico en un paciente. Algunas características individuales y de laboratorio, además de las histológicas, han sido probadas como medidas de pronóstico de la enfermedad. En la HA se ha utilizado la función discriminante de Maddrey (FDM) como factor pronóstico de enfermedad para estratificar su severidad.¹²³ La fórmula inicial deriva de varios trabajos clínicos y luego fue modificada a FDM. Se calcula con la siguiente fórmula: $[4,6 \times (\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{tiempo de protrombina control}) + \text{bilirrubina total (mg/dl)}]$.¹²⁴ Los pacientes con puntaje mayor o igual a 32 tienen alto riesgo de morbilidad, con una mortalidad estimada a un mes de 30-50%.¹²⁰ Aquellos con evidencia de encefalopatía y FDM elevado tienen mayor riesgo. Aunque es relativamente fácil de usar y se basa en pruebas estándar de laboratorio, se ha observado diversos inconvenientes con su interpretación. También se ha utilizado modelos dinámicos que incorporan cambios en los exámenes de laboratorio en el tiempo para estimar el pronóstico de los

pacientes, incluyendo el cambio de la bilirrubina en la primera semana de hospitalización, el que se relaciona significativamente con el pronóstico de los pacientes con HA tratados con corticoides.¹²⁵

Además del descenso en los niveles de bilirrubina a la semana de tratamiento, el puntaje de Lille^{81,126} ha sido ampliamente utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento y predecir la sobrevida. Este puntaje incluye distintos parámetros como la edad, los niveles plasmáticos de creatinina, albúmina, el tiempo de protrombina y la bilirrubina basal a los siete días. Un valor menor a 0,45 indica una buena respuesta a la terapia corticoidal. Por otro lado, un valor mayor a 0,45 conlleva la suspensión de los esteroides.

Se han propuesto otros sistemas de puntuación para estratificar a pacientes con HA, como el modelo índice de la Universidad de Toronto,¹⁰⁸ el modelo de Beclere,¹²⁰ el MELD (Modelo para la enfermedad hepática terminal)¹²⁶ y el Glasgow,¹²⁷ sin embargo, no se han establecido niveles de corte óptimos. Algunos investigadores han sugerido cortes específicos para algunos índices: FDM > a 32 o MELD < a 18, 19 y 21.¹²⁸⁻¹³⁰ Diversos estudios han evidenciado la utilidad de recalcular los índices durante la hospitalización, generalmente a la semana, tanto para el FDM como para el MELD. Un cambio mayor o igual a 2 puntos en el MELD en la primera semana es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria.¹²⁸

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EHA se basa en la etapa de la enfermedad y en objetivos de tratamiento específicos.^{131,132} Las complicaciones de la cirrosis incluyen evidencia de insuficiencia hepática (encefalopatía) como también hipertensión portal (ascitis, sangrado variceal). Ambas son tratadas como en cualquier paciente sin EHA, dando atención adicional a la disfunción de otros órganos secundaria al uso de alcohol.¹³²

Abstinencia

Es la intervención terapéutica más importante en la EHA.¹³³ Se ha observado que la abstinencia mejora el pronóstico y las características histológicas del daño hepático, disminuye la esteatosis, la presión portal y la progresión a cirrosis. Además, mejora la supervivencia en todos los estadios de la EHA,¹³³⁻¹³⁶ lo que es menos frecuente en mujeres.¹²⁶⁻¹²⁸ Continuar con el consumo de alcohol aumenta el riesgo de sangrado por hipertensión portal, especialmente en pacientes que ya han tenido hemorragias, con peor supervivencia a corto y largo plazo.¹⁴⁰ La recaída al año se estima entre 67-81%,¹⁴¹ razón por la cual se han utilizado varios medicamentos para mantener en forma sostenida la abstinencia.

Terapia médica

Uno de los primeros medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica fue el disulfiram, pero los trabajos clínicos han aportado escasa evidencia sobre la mejoría de la abstinencia¹⁴² y, dada su mala tolerancia, ha sido reemplazado por otros agentes. La naltrexona es un antagonista opioide que controla la ansiedad por el alcohol, ayudando a reducir o eliminar el consumo de alcohol en bebedores excesivos; sin embargo, también se ha probado que puede causar daño hepatocelular. Una revisión sistemática de Cochrane^{142A} concluyó que el tratamiento a corto plazo con naltrexona disminuye los riesgos de recaída. Acamprosate (acetylhomotaurina) es una nueva droga con estructura similar al neurotransmisor inhibidor del ácido gama amino butírico (GABA), asociado con la disminución de síntomas de abstinencia.¹⁴³ En quince trabajos controlados se ha demostrado una reducción de los síntomas de abstinencia.¹⁴⁴ En alcohólicos desintoxicados, ha demostrado disminuir la tasa de recaída, mantener la abstinencia y reducir la severidad de la recaída cuando esta ocurre. No ha probado un impacto

significativo en alcohólicos no desintoxicados o que no están abstinentes.

En múltiples trabajos clínicos, el topiramato ha demostrado seguridad y eficacia en disminuir la ansiedad por el alcohol como el síndrome de abstinencia.¹⁴⁵ Baclofeno, un agonista del receptor GABA, también ha probado ser efectivo. Un estudio clínico randomizado en pacientes con cirrosis sugiere beneficios tanto en alcanzar como mantener la abstinencia.¹⁴⁶ Ambos medicamentos pueden representar una terapia farmacológica novedosa, pero no han sido aprobados para esta indicación. Hasta la fecha, el baclofeno representa la única terapia farmacológica novedosa investigada en alcohólicos con EHA (p. ej. pacientes alcohol-dependientes con cirrosis).¹⁴⁷

Las intervenciones en el estilo de vida, como la suspensión del tabaco y la reducción de peso, también son importantes para mejorar el pronóstico de los pacientes con EHA. El tabaco es un factor de riesgo independiente para el avance de la fibrosis hepática y causar una EHA más severa; también puede estar relacionado con el desarrollo de hepatocarcinoma.¹⁴⁸ La obesidad, como se mencionó, es un factor de riesgo independiente para la progresión de la EHA.

Terapia en hepatitis alcohólica

La piedra angular en la terapia de la HA es la abstinencia, sin embargo, en los pacientes que se hacen abstinentes igual persiste el riesgo de desarrollar cirrosis, aunque este es claramente más alto en aquellos que siguen consumiendo alcohol,^{149,150} particularmente si son mujeres.^{138,151}

Tras un episodio de HA, no existe una cantidad de consumo de alcohol que pueda ser recomendada ya que aquella puede persistir o recaer, existiendo alto riesgo de recaída en pacientes que intentan dejar de consumir alcohol pero no logran la abstinencia.¹⁵² La necesidad de tratamiento es menos urgente en pacientes con HA que tienen bajo riesgo

de complicaciones, definidos como puntaje FDM menor a 32, sin encefalopatía hepática, MELD bajo 18 o Glasgow menor a 8.

Terapia nutricional

La desnutrición calórico-proteica es un hallazgo común en pacientes alcohólicos con enfermedad hepática avanzada, así como la presencia de deficiencia de vitaminas y minerales traça —vitamina A, D, tiamina, folatos (no visto en Chile), piridoxina y zinc¹⁵³—, encontrándose una relación entre la severidad de la malnutrición, la gravedad de la enfermedad hepática y el pronóstico,^{154,155} en particular con niveles bajos de zinc en la EHA. En modelos animales, el suplemento de zinc ha mostrado mejoría, atenuación e incluso prevención de la EHA a través de varios mecanismos.¹⁵⁶ El espectro de condiciones nutricionales en pacientes con EHA varía entre obesidad mórbida y desnutrición severa.

Diversos mecanismos podrían estar involucrados en la desnutrición de los pacientes con EHA, como disminución del consumo de calorías, absorción intestinal y digestión de nutrientes;¹⁵⁷ y aumento del gasto energético y del catabolismo del músculo esquelético que lleva a un estado hipercatabólico.¹⁵⁸ Muchas veces, el diagnóstico de malnutrición en estos pacientes es difícil debido a que los resultados de los exámenes de laboratorio utilizados para evaluar el estado nutricional se deben a la misma enfermedad hepática. Basados en los datos disponibles, en la prevalencia de desnutrición en la EHA y la dificultad en el diagnóstico, los pacientes con formas severas de EHA deben ser considerados como desnutridos y tratados.

Debido al alto contenido calórico del alcohol (7,1 kcal/gr), estos pacientes pueden desarrollar obesidad central, lo que puede resultar en progresión de la EHA. Los pacientes con síndrome metabólico o insulinoresistencia y EHA concomitante pueden presentar una enfermedad hepática más severa y

una progresión más rápida a la fibrosis.¹⁶⁰ Varios trabajos clínicos con esteroides anabólicos y suplementos nutricionales han demostrado una mejoría en los parámetros bioquímicos de la función hepática y/o en los parámetros nutricionales, pero no han sido capaces de probar una mejora en la supervivencia.¹⁶¹ En cirróticos tratados en forma ambulatoria con soporte nutricional se ha observado mejoría nutricional y en la inmunidad celular, como también disminución de las complicaciones infecciosas y la frecuencia de las hospitalizaciones.

Se recomienda una dieta de 1,2-1,5 g/kg de proteínas y 35-40 kcal/kg al día en pacientes con EHA.¹⁶² En caso de mala tolerancia oral, estos pacientes se pueden alimentar mediante una sonda de nutrición enteral.

Corticosteroides

El tratamiento más estudiado en pacientes con HA grave ha sido el que emplea corticosteroides. Varios trabajos clínicos evalúan su uso, pero la mayoría son pequeños. Algunos muestran una mejoría en el pronóstico con disminución de la mortalidad a corto plazo, mientras otros no describen efectos beneficiosos. Cabe señalar que estos trabajos usan distintos criterios de inclusión y exclusión, dosis variables y fueron realizados en distintas poblaciones. A partir de estos trabajos clínicos se han realizado tres metaanálisis, demostrando una mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con corticoides.^{163,164} El metaanálisis más reciente no mostró mejoría significativa en todos los pacientes tratados con corticoides, pero sí en un subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática y/o FDM > a 32.¹⁶⁵

Utilizando datos primarios de tres estudios placebo-control, se encontró un aumento significativo en la supervivencia a corto plazo de los pacientes tratados comparados con los controles (84,6% frente a 65%).¹⁶⁶ Esto representa una reducción modesta en el riesgo absoluto, pero una reducción de

30% del riesgo relativo, lo que se traduce en 5 pacientes como número necesario a tratar para prevenir una muerte. A pesar de que las dosis y duraciones de los tratamientos esteroideos usadas en los distintos trabajos son variables, la mejor evidencia disponible sugiere que una dosis de prednisolona de 40 mg al día por 4 semanas, seguida de su disminución gradual por un período de 2 a 4 semanas, podría ser beneficiosa.¹⁶⁶ Por lo tanto, los corticoides representan la terapia más ampliamente aceptada en pacientes con HA, sugiriéndose el uso de prednisolona en pacientes con FDM > a 32 y/o que tengan encefalopatía y/o un MELD > a 21. Pero es importante destacar que, sobre la base de datos clínicos, se recomienda discontinuar la terapia corticoidal si los niveles de bilirrubina sérica no disminuyen al día 7, principalmente por los efectos adversos, o cuando se calcula un puntaje de Lille > a 0,45, que indica una mala respuesta al tratamiento. También se ha evaluado la posibilidad de que el tratamiento con corticoides no sea efectivo en pacientes con enfermedad en estadio más avanzado, ya que al disminuir la cascada de la inflamación puede causar más daño que beneficio. Un estudio que evaluó esta situación sugiere que los pacientes con FDM mayor a 54 tendrían mayor riesgo de mortalidad al usar esteroides que al no recibirlos;¹⁶⁴ sin embargo, este resultado requiere mayor confirmación.

Terapia anticitoquinas

Una gran cantidad de evidencia sugiere que las citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α), desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la HA, por lo que se ha estudiado varios agentes para bloquearlas.

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor de la fosfodiesterasa no selectivo que bloquea la producción de FNT- α además de otras citoquinas. Se ha observado que mejora el pronóstico en pacientes con HA. En un

estudio clínico randomizado placebo-control con dosis de PTX 400 mg cada 8 horas en 101 pacientes con evidencia clínica de HA se demostró que la mortalidad disminuyó en 40% a 28 días al compararlo con el grupo placebo.¹⁶⁵ El beneficio de supervivencia no fue acompañado por cambios significativos en la función hepática, pero estuvo en relación con una menor incidencia del síndrome hepatorenal (SHR). El efecto de la PTX en la prevención del SHR fue confirmado por otros estudios.^{165,166} Un metaanálisis que incluyó cinco estudios clínicos evaluó el efecto de la PTX frente al placebo, pero no mostró respuesta favorable.¹⁶⁷ La PTX tiene un excelente perfil de seguridad y es considerada como terapia de primera línea. Por ello, representa una alternativa para tratar pacientes con HA grave que tienen contraindicación (como sepsis) para el uso de corticosteroides.¹²³ Es importante destacar que la PTX no es eficaz como terapia de rescate en pacientes con o sin SHR que no responden a los corticosteroides al séptimo día de terapia.¹²³ Se ha estudiado otros inhibidores específicos del FNT- α , como infliximab y etanercept;¹⁶⁸ sin embargo, diversas investigaciones los han asociado con mayores complicaciones infecciosas, por lo que no se recomiendan.

Terapia combinada

A pesar de que se asume que cada tratamiento actúa por mecanismos independientes, son escasos los datos y trabajos que comparen terapias combinadas o secuenciales. Un estudio evaluó el uso de PTX en 29 pacientes con HA con FDM > a 32 que no respondieron a esteroides al no presentar caída de la bilirrubina a la semana, no encontrándose mejoría de supervivencia a 2 meses en comparación con pacientes que no respondieron en la primera semana pero que mantuvieron el tratamiento con corticoides.¹⁶⁶ Algunos estudios han examinado el rol de los esteroides anabólicos con intervenciones nutricionales basados en que ambos actuarían por mecanismo similar,

corrigiendo la desnutrición calórica-proteica. Un estudio piloto evaluó el rol de los esteroides anabólicos en combinación con la nutrición enteral en 13 pacientes con HA severa, encontrando una mortalidad global de 15%, mejor a la esperada.¹⁶⁸ Otro estudio evaluó el uso de corticoides por 4 semanas frente a corticoides por 4 semanas asociado a N-acetilcisteína por 5 días en pacientes con HA severa. A pesar de observar un aumento de la supervivencia a un mes, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 6 meses.¹⁶⁹ Otro estudio publicado recientemente evaluó el uso de corticoides por 4 semanas asociado a PTX frente a corticoides solo en pacientes con HA severa, no encontrándose diferencias.¹⁷⁰

Manejo de EHA a largo plazo

Terapia nutricional

La malnutrición calórico-proteica es común en la EHA y se asocia al aumento de la tasa de complicaciones como infección, encefalopatía y ascitis.¹⁵² Trece estudios (7 randomizados y 6 abiertos) han examinado el efecto del suplemento nutricional oral o enteral en pacientes con cirrosis alcohólica, con intervenciones que fluctúan entre 3 días y 12 meses.¹⁷¹ La mayoría de los estudios son limitados por el tamaño de las muestras. En un estudio se administró nutrición enteral por 3 a 4 semanas a 35 pacientes severamente desnutridos con cirrosis alcohólica descompensada, y hubo mejoría en la supervivencia ($p < 0,065$), la encefalopatía hepática y el puntaje Child-Pugh comparado con pacientes que recibieron terapia estándar con nutrición oral.¹⁷² En estudios a largo plazo se ha comparado aminoácidos de cadena ramificada con suplementos de caseína por 3 a 6 meses en pacientes con encefalopatía hepática crónica,¹⁷³ mostrando una mejoría mayor

en la encefalopatía hepática y la bilirrubina sérica en comparación con caseinato. El suplemento de proteínas y 1000 kcal en pacientes con cirrosis hepática descompensada también ha demostrado reducir las hospitalizaciones por infecciones por un período de un año.¹⁷⁴ La terapia nutricional audaz a largo plazo vía oral o enteral en pacientes con cirrosis alcohólica está avalada por estudios que han mostrado mejoría del estado nutricional. Múltiples comidas, enfatizando el desayuno y una colación nocturna para evitar la lipólisis nocturna, con una dieta oral mayor que el consumo habitual (1,2-1,5 g/kg de proteínas y 35 a 40 kcal/kg de calorías), han demostrado ser beneficiosas.^{175,176}

Otras terapias médicas

Se ha estudiado diversos agentes en pacientes con EHA, como propiltiouracilo, colchicina y S-adenosyl L-metionina (SAME), pero ninguno ha demostrado beneficios.

Trasplante hepático^b

El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo para la insuficiencia hepática asociada a EHA. A pesar de que los estudios clínicos muestran un claro beneficio, sigue siendo un tema muy controversial. La EHA es la segunda indicación más frecuente de trasplante hepático por enfermedad hepática crónica en el mundo occidental.¹⁷⁷ A pesar de ello, se estima que el 95% de los pacientes con enfermedad hepática terminal relacionada con el alcohol nunca ha sido evaluado para ser candidato a trasplante.¹⁷⁸ Esto se atribuye a la percepción de que la EHA es autoinducida, a la posibilidad de recidiva y a la escasez de órganos.¹⁷⁸ Los resultados del trasplante hepático por cirrosis relacionada al alcohol son comparables con aquellos por otras etiologías.¹⁷⁹ Tradicionalmente se ha recomendado un período de abstinencia de 6 meses para poder trasplantar a un paciente¹⁸⁰ (llamada "la regla de los seis meses"¹⁸¹). Este espacio de tiempo no ha demostrado

b Sobre el tema, consúltese el artículo del Dr. Luis S. Marsano Obando, p. 279.

predecir la capacidad de mantenerse abstinentemente.¹⁸² Las tasas de recidiva de consumo de alcohol oscilan entre 11 y 49% a 3-5 años después del trasplante.¹⁸³ Sin embargo, en general solo una pequeña fracción de los pacientes que recidivan abusará del alcohol.

La tasa de sobrevida global es similar en pacientes que se trasplantan por cirrosis por alcohol frente a otras etiologías,¹⁸⁴ sin embargo, los primeros presentan mayor incidencia de malignidades después del trasplante. Un tema controversial ha sido el trasplante en pacientes con HA grave —tradicionalmente excluidos— y en pacientes que no responden a terapia médica, quienes tienen una sobrevida a 6 meses de 30%.¹⁸⁵ Por eso, un trasplante hepático precoz es atractivo, aunque la mayoría de las veces controversial. Un estudio publicado recientemente concluye que el trasplante hepático precoz es una opción de rescate apropiada en pacientes seleccionados con un primer episodio de HA que no responden a terapia médica, tras una cuidadosa evaluación del perfil de adicción. Se observó un aumento en la tasa de sobrevida a 6 meses e incluso a 2 años de seguimiento, resultados que deben ser confirmados en otros trabajos clínicos.¹⁸⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nature Reviews. Gastroenterol Hepatol* 2011;8:491-501.
2. The World Health Report 2002 – Reducing risks promoting healthy life. World Health Organisation. En: [http://www.who.int/whr/2002/en/\(2002\)](http://www.who.int/whr/2002/en/(2002)).
3. Vaillant GE. The natural history of alcoholism revisited. Boston: Harvard University Press; 1995.
4. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223-33.
5. Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost – United States, 2001. *MMWR* 2004;53(37):866-70.
6. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238-45 (Erratum, *JAMA* 2005;293:293-4).
7. Guai A. Abuse or dependence? Assessing the alcoholic patient in the clinic. En: *EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease*. Barcelona; 2012. p. 76-80.
8. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis of fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-90.
9. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habit as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845-50.
10. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcoholic intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
11. De Alwis W, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and non alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007;27:44-54.
12. Caballería J, Baraona E. Alcohol e hígado, páncreas y tubo digestivo. En: Valenzuela J, Rodés J., editores. *Gastroenterología hepatología*. 1ª ed. Santiago de Chile: Mediterráneo; 1997. p. 555-67.
13. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-32.
14. O'Shea R, Dasarathy S, Mc Cullough. AJ and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Hepatology* 2010;5(1):307-28.
15. Welte J, Barnes G, Wiczorek W, Tidwell MC, Parker J. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity. *J Stud Alcohol* 2001;62:706-12.
16. Caetano R, Tam T, Greenfield T, Cherpitel C, Midanik L. DSM-IV alcohol dependence and drinking in the U.S. population: a risk analysis. *Ann Epidemiol* 1997;7:542-9.
17. Greenfield TK, Midanik LT, Rogers JD. A 10-year national trend study of alcohol consumption, 1984-1995: is the period of declining drinking over? *Am J Public Health* 2000;90:47-52.

18. Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou SP, Dufour M, Pickering RP. Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1992. *Alcohol Health Research World* 1992;18:243-8.
19. Yoon YH, Yi HY. Surveillance report # 75: Liver cirrhosis mortality in the United States, 1970-2003. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2006.
20. Dávalos M, Rolando N. Hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Peru* 1998;18(2):151-64.
21. Ministerio de Salud. Oficina de Estadística e Informática. Boletín Epidemiológico. Defunciones registradas Perú: 1994-1995. Lima: MINSa; 1995. En: <http://bvs.minsa.gob.pe/cgi-bin/wxis.exe/iah/minsa/?IsisScript=iah/iah.xis&lang=E&base=minsa&nextAction=lnk&exprSearch=TASA%20DE%20MORTALIDAD&indexSearch=MH>.
22. Zapata R, Pérez-Ayuso RM, Contreras J, Fuster F, Márquez S, Becerra M, et al. Etiología de la cirrosis hepática en Chile. Poster TL 12. Congreso Chileno de Gastroenterología 2007. *Rev Gastroenterol Latinoam* 2007;18(4).
23. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-85.
24. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
25. Méndez-Sánchez N, Meda-Valdés P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Ann Hepatol* 2005;4:32-42.
26. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-32.
27. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *Keio J Med* 1999;48:184-8.
28. Lieber CS, Jones DP, Decarli LM. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. *J Clin Invest* 1965;44:1009-21.
29. Mendenhall CL. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis. *Am J Dig Dis* 1968;13:783-91.
30. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 1962;41:249-76.
31. Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;2:241-4.
32. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-90.
33. Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627-30.
34. Savolainen V, Perola M, Lalu K, Penttila A, Virtanen I, Karhunen PJ. Early perivenular fibrogenesis-precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. *J Hepatol* 1995;23:524-31.
35. Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982;83:777-85.
36. MacSween RN, Scott AR. Hepatic cirrhosis: a clinico-pathological review of 520 cases. *J Clin Pathol* 1973;26:936-42.
37. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:208-14.
38. Baptista A, Bianchi L, Groote JD, et al. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981;1:707-11.
39. Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:45-66.
40. Christoffersen P, Nielsen K. Histological changes in human liver biopsies from chronic alcoholics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972;80:557-65.
41. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981;10:417-41.
42. Trabut JB, Plat A, Thepot V, Fontaine H, Vallet-Pichard A, Nalpas B, et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2008;43:559-63.
43. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-25.
44. Bird GL, Williams R. Factors determining cirrhosis in alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 1988;10:97-105.

45. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1112-7.
46. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
47. Weber SN, Lammert F. Genetics of liver injury and fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:800-3.
48. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and non alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007;27:44-54.
49. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol* 2004;41:25-30.
50. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96. (Suppl. 1):S19-S33.
51. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-32.
52. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-50.
53. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *JR Coll Physicians Lond* 2000;34:557-62.
54. Becker U, Gronback M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868-75.
55. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423-6.
56. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998;59:122-4.
57. Zakhari S. Patterns of alcohol intake and ALD: effects of binge drinking on the liver. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 25-31.
58. Clot P, Tabone M, Arico S, et al. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994;35:1637-43.
59. Weber SN, Lammert F. Genetics of liver injury and fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:800-3.
60. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007;27:44-54.
61. Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:238-43.
62. Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528-33.
63. McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287(3):G497-502.
64. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellentani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001;7(4):255-62.
65. Stickel F. Natural history of ALD: role of environmental and genetic factors. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 32-35.
66. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S-45S.
67. Collins AC, Yeager TN, Lebsack ME, Panter SS. Variations in alcohol metabolism: influence of age and sex. *Pharmacol Biochem Behav* 1975;3:973-8.
68. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Barona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Eng J Med* 1990; 322:95-9.
69. Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. *Arch Intern Med* 2002;162:2236-9.
70. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver

- cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181-7.
71. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two veterans administration cooperative studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(3):635-41.
 72. Mezey E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998;28: 901-905.
 73. Leevy CM, Moroiianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(1):67-81.
 74. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
 75. Xu J, Lai KK, Verilinsky A, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK. *J Hepatol* 2011;55:673.
 76. Reitz RC. Dietary fatty acids and alcohol. Effects on cellular membranes. *Alcohol Alcohol* 1993;1:59-71.
 77. Iturriaga H, Bunout B, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988;47:235-8.
 78. Bunout D, Petermann M, Bravo M, Kelly M, Hirsch S, Ugarte G, et al. Glucose turnover rate and peripheral insulin sensitivity in alcoholic patients without liver damage. *Ann Nutr Metab* 1989;33:31-8.
 79. Xu J, Lai KK, Verilinsky A, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK. *J Hepatol* 2011;55:673-82.
 80. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-4.
 81. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
 82. Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:178-85.
 83. Farfán Labonne BE, Gutiérrez M, Gómez-Quiroz LE, et al. Acetaldehyde-induced mitochondrial dysfunction sensitizes hepatocytes to oxidative damage. *Cell Biol Toxicol* 2009;25:599-609.
 84. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol* 2005;35(3):187-93.
 85. Shepard BD, Fernández DJ, Tuma PL. Alcohol consumption impairs hepatic protein trafficking: mechanisms and consequences. *Genes Nutr* 2010;5(2):129-40.
 86. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
 87. Soderstrom CA, Smith GS, Kufera JA, Dischinger PC, Hebel JR, Mc-Duff DR, et al. The accuracy of the CAGE, the Brief Michigan Alcoholism Screening Test, and the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in screening trauma center patients for alcoholism. *J Trauma* 1997;43:962-9.
 88. Lucey, M.R. Management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:267-75.
 89. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G1-6.
 90. Lotersztajn S. Novel mechanism of alcoholic steatohepatitis. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 38-42.
 91. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18.
 92. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-69.
 93. Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology* 2006;43:872-8.
 94. Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211-21.
 95. Marra F. Mechanisms of alcohol-induced liver fibrosis. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 43-48.
 96. Decaens T. Hepatocellular carcinoma: is it different in patients with alcoholic liver disease?

- En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 131-5.
97. Girela E, Villanueva E, Hernández-Cueto C, Luna JD. Comparison of the CAGE questionnaire versus some biochemical markers in the diagnosis of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1994;29:337-43.
 98. Levine J. The relative value of consultation, questionnaires and laboratory investigation in the identification of excessive alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1990;25:539-53.
 99. Helander A, Eriksson CJ. Laboratory tests for acute alcohol consumption: results of the WHO/ISBRA Study on state and trait markers of alcohol use and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1070-7.
 100. Aalto M, Seppa K. Use of laboratory markers and the audit questionnaire by primary care physicians to detect alcohol abuse by patients. *Alcohol Alcohol* 2005;40:520-3.
 101. O'Shea R, Dasarathy S, Mc Cullough AJ; Alcoholic Liver Disease. ACG Practice Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14-32.
 102. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping patients who drink too much: a clinician's guide. NIH Publications 07-3769; 2008 update. En: www.niaaa.nih.gov/guide.
 103. Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:233-47.
 104. Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1021-9.
 105. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001;38:652-64.
 106. De Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2001;1:6.
 107. Hamberg KJ, Carstensen B, Sorensen TI, Egboje K. Accuracy of clinical diagnosis of cirrhosis among alcohol-abusing men. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1295-301.
 108. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983;3:896-905.
 109. Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6:608-14.
 110. Nanji AA, French SW, Mendenhall CL. Serum aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes. *Enzyme* 1989;41:112-5.
 111. Niemela O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39-49.
 112. Morse, RM, Hurt R.D. Screening for alcoholism. *JAMA* 1979;242:2688-90.
 113. Vilgrain V. Ultrasound of diffuse liver disease and portal hypertension. *Eur Radiol* 2001;11:1563-77.
 114. Okazaki H, Ito K, Fujita T, Koike S, Takano K, Matsunaga N. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1677-81.
 115. Mueller S. Noninvasive tools in the diagnosis of ALD. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 59-75.
 116. Arteel G, Marsano L, Méndez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:625-47.
 117. Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979;66:429-34.
 118. Whitfield K, Rambaldi A, Wettersley J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. Cochrane Database 2009. Rev 4:CD007339.
 119. Uchida T, Kao H, Quispe-Sjogren M, Peters RL. Alcoholic foamy degeneration – a pattern of acute alcoholic injury of the liver. *Gastroenterology* 1983;84:683-92.
 120. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847-53.
 121. Nissenbaum M, Chedid A, Mendenhall C, Gartside P. Prognostic significance of cholest-

- tatic alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group # 119. *Dig Dis Sci* 1990;35:891-6.
122. Mathurin P, Poynard T, Ramond MJ, Degolt C. Interet de la biopsie hepaticque pour la selection des sujets suspects d'hepatite alcoolique aigue [Abstract]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:A231.
 123. Hadengue A. Alcoholic Steatohepatitis (ASH). En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 103-11.
 124. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
 125. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-90.
 126. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-9.
 127. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
 128. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-9.
 129. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
 130. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:4020-5.
 131. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
 132. Sougioultzis S, Dalakas E, Hayes PC, Plevrivis JN. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1337-46.
 133. Lieber CS. New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:60-5.
 134. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.
 135. Luca A, García-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballería J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-9.
 136. Sofair AN, Barry V, Manos MM, Thomas A, Zaman A, Terrault NA, et al. The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcohol-related liver disease: results from population-based surveillance. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:301-7
 137. Heron MP, Hoyert DL, Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57(14):1-136.
 138. Kelly JP, Kaufman DW, Koff RS, Laszlo A, Wilholm BE, Shapiro S. Alcohol consumption and the risk of major upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1058-64.
 139. Miller WR, Walters ST, Bennett ME. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001;62:211-20.
 140. Pharmacotherapy for alcohol dependence. Summary, Evidence Report/Technology Assessment, n° 3, 1999. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD. En: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/alco-summ.htm>.
 141. Palmer AJ, Neeser K, Weiss C, Brandt A, Comte S, Fox M. The longterm cost-effectiveness of improving alcohol abstinence with adjuvant acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2000;35:478-92.
 142. Mason BJ. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2103-15.
 - 142A. Cochrane Drugs and Alcohol Group. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001867.pub3/ab>

- stract;jsessionid=F490C3206BEF201C25C6A0D247134F96.d02t02.
143. Kenna GA, Lomastro TL, Schies L, Leggio L, Swift RM. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Curr Drug Abuse Rev* 2009;2:135-42.
 144. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mijirello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
 145. Addolorato G. Management of alcohol dependence in patients with ALD. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 81-6.
 146. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992;136:1248-57.
 147. Galambos JT. Alcoholic hepatitis: its therapy and prognosis. *Prog Liver Dis* 1972;4:567-88.
 148. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210-6.
 149. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1140-3.
 150. Pendery ML, Maltzman IM, West LJ. Controlled drinking by alcoholics? New findings and a reevaluation of a major affirmative study. *Science* 1982;217:169-75.
 151. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:340-8.
 152. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crotic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22.
 153. Halsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:289-304.
 154. Kang YL, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 2005;26:391-404.
 155. Griffith CM, Schenker S. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2006;29:296-306.
 156. John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain CJ. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:124-7.
 157. Lieber CS. CYP2E1: from ASH to NASH. *Hepatol Res* 2004;28:1-11
 158. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 1994;19:518-33.
 159. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-36
 160. Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, et al. Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a metaanalysis [en francés]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223-8.
 161. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
 162. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167-78.
 163. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
 164. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-8.
 165. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
 166. Louvet A, Díaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic

- hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465-70.
167. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010; A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16(39):4905-12.
 168. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:255-60.
 169. Álvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zúñiga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1375-80.
 170. Nguyen-Khac E, Thevenot T. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
 171. Singh S, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Singh R, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE Trial). *Dig Dis Sci* 2012;57(6):1664-71.
 172. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357-73.
 173. Cabre E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.
 174. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
 175. Hirsch S, Bunout D, De la Masa MP, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:119-24.
 176. Swart GR, Zillikens MC, Van Vuure JK, Van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989;299:1202-3.
 177. Zillikens MC, Van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993;17:377-83.
 178. Burra P, Lucey MR. Liver transplantation in alcoholic patients. *Transpl Int* 2005;18:491-8.
 179. O'Grady JG. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! *Gut* 2006;55:1529-31.
 180. Burra P. Patients with alcoholic liver disease and liver transplantantion: specific issues. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 140-6.
 181. Karim Z, Intaraprasong P, Scudamore CH, Erb SR, et al. Predictors of relapse to significant alcohol drinking after liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2010; 24(4):245-50.
 182. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keefe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Transplantation* 1998;66:956-62.
 183. Perney P, Bismuth M, Sigaud H, Picot MC, Jacquet E, Puche P, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transpl Int* 2005;18:1292-7.
 184. Newton SE. Recidivism and return to work posttransplant. Recipients with substance abuse histories. *J Subst Abuse Treat* 1999;17:103-8.
 185. Zetterman RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:171-81.
 186. Mathurin P, Moreno C, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-800.

⇐ RAÚL LAZARTE CUBA

⇐ CLAUDIA PAVEZ AZURMENDI

⇐ JAIME PONIACHIK TELLER



Hepatitis autoinmune

FERNANDO H. CALMET SCHWARTZMANN, FERNANDO H. CALMET BRUHN ◀

DEFINICIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es un cuadro inflamatorio del hígado de causa desconocida, más común en mujeres, que se asocia a la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia, hepatitis periportal o de interfase en la biopsia hepática, y que generalmente responde a terapia inmunosupresora. Antes fue conocida como hepatitis lupoide y hepatitis crónica activa, así como hepatitis de células plasmáticas, hepatitis maligna, hepatitis autoclástica, hepatitis folicular, hepatitis de Waldenström y síndrome de Bearn-Kunkel-Slater.^{1,2}

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Los mecanismos patogénicos de la HAI permanecen desconocidos. Se postula que un agente ambiental desencadena una cascada de eventos mediados por células T dirigido a antígenos hepáticos en pacientes genéticamente predispuestos. Esto conduce a un proceso necroinflamatorio y fibrótico en el hígado.¹⁻³

Los posibles agentes desencadenantes incluyen agentes infecciosos, drogas y toxinas.

Se postula que estos agentes podrían tener una similitud estructural con autoantígenos hepáticos, lo que lleva a la pérdida de

la autotolerancia. Asimismo, es posible que exista un largo período de latencia entre la exposición y el inicio de la enfermedad, y el agente desencadenante podría no ser necesario para la perpetuación del cuadro.¹⁻³ Entre los agentes infecciosos potenciales están los virus de las hepatitis A, B y C, el virus de Epstein-Bar, el citomegalovirus y el virus de las paperas.³ Algunas drogas —oxifenisatina, metildopa, nitrofurantoína, diclofenaco, interferón, pemolina, minociclina y atorvastatina— así como determinadas hierbas —incluyendo black cohosh y dai-saiko-to— pueden generar un cuadro de hepatitis inducida por drogas que es difícil de distinguir de la HAI clásica, aunque la mayoría de estos pacientes mejoran tras la discontinuación de la droga y no requieren inmunosupresión crónica.⁴

Hay también factores genéticos que influyen en la presentación de autoantígenos, así como su reconocimiento por células T CD4, y los genes HLA juegan aquí un rol importante. En la HAI tipo 1 la asociación más común es con HLA-D3 y HLA-D4, aunque también existe un vínculo con HLA-B8 y HLA-D13.^{2,5} Existe evidencia de que pacientes con HLA-D4 tienen un curso más benigno y con mejor respuesta a corticosteroides, así como más manifestaciones extrahepáticas. Por otro lado, pacientes con HLA-D3 y HLA-B8 responden menos a terapia con

corticosteroides y tienen un curso más severo.^{3,5} En HAI tipo 2 existe una asociación con HLA-B14, HLA-DR3, HLA-C4A-Q0 y HLA-DR7.^{2,5}

En la HAI se postula que las células presentadoras de antígeno muestran un antígeno a células T CD4. Estas, a su vez, se diferencian en células *T-helper* CD4, que pueden producir citoquinas tipo 1 y tipo 2. La diferenciación por la vía de citoquinas tipo 1 lleva a citotoxicidad mediada por células donde células T CD8 infiltran el hígado y atacan a los hepatocitos. Por otro lado, la diferenciación por la vía de citoquinas tipo 2 lleva a citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. Aquí, las células B se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos que a su vez se unen a la membrana de los hepatocitos, permitiendo que estos sean atacados por células *natural killer* (NK) con receptores Fc.²

HISTOPATOLOGÍA

No existe una característica patognomónica en la HAI y la histología puede ser muy variada. Sin embargo, es característico un infiltrado periportal de linfocitos y células plasmáticas que a veces se extiende hacia el parénquima adyacente, invadiendo la placa limitante (hepatitis de interfase o *piecemeal necrosis*) y luego produciendo hepatitis lobular o panacinar. También puede encontrarse emperipolesis, es decir, la presencia de linfocitos intactos dentro del citoplasma de los hepatocitos, así como hepatocitos en formación de rosetas. Es común hallar diferentes grados de fibrosis, excepto en los casos más agudos que se presentan con hepatitis fulminante así como en los casos muy leves. En los casos más avanzados hay distorsión del parénquima hepático, fibrosis extensa y nódulos regenerativos que definen la presencia de cirrosis.^{3,6,7} Puede haber ocasionalmente daño de los ductos biliares, aunque esto representa una extensión de la inflamación periportal. Por otro lado, es común la presencia de eosinófilos en los acinos hepáticos.⁶

CLASIFICACIÓN

Hay dos tipos de HAI basados en los marcadores serológicos. Anteriormente se propuso una multitud de clasificaciones diferentes, definiendo hasta 8 tipos de HAI, aunque estas nunca fueron ampliamente aceptadas y carecen de utilidad clínica.^{2,8}

Hepatitis autoinmune tipo 1

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-músculo liso (ASMA), y por una elevación de la inmunoglobulina G (IgG). Asimismo, se puede encontrar anticuerpos anti-actina, que tienen mayor especificidad aunque menor sensibilidad que los ASMA; así como anticuerpos anti-citoplasma neutrofílico perinucleares (pANCA) atípicos. Estos últimos también han sido llamados anticuerpos anti-nucleares neutrofílicos perinucleares (pANNA), pues están dirigidos contra elementos nucleares. Otros anticuerpos descritos son los anticuerpos anti-cromatina, anti-receptor de asialoglicoproteína (anti-ASGPR) y anti-antígeno hepático soluble/hígado-páncreas (anti-SLA/LP).^{2,7-9}

Ocurre en cualquier grupo etario y predomina en mujeres (75-78%). Suele tener un inicio agudo en hasta 40% de los casos y a veces puede presentarse de forma fulminante. También tiende a coexistir en el 38% de los casos con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo tiroiditis autoinmune (12%), enfermedad de Graves (6%) y colitis ulcerativa (6%). Otras enfermedades asociadas con menor frecuencia son: artritis reumatoide, anemia perniciosa, esclerodermia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmune, crioglobulinemia, vasculitis leucocitoclástica, nefritis, eritema nodoso, lupus eritematoso sistémico y alveolitis fibrosante.^{2,3,8}

Hepatitis autoinmune tipo 2

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimicrosomales de hígado-riñón tipo 1

(anti-LKM1) y la ausencia de ANA y ASMA. Los anticuerpos anti-LKM1 tienen como antígeno diana al citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Cabe resaltar que los anticuerpos anti-LKM1 han sido descritos también en la hepatitis C crónica. Asimismo, están asociados los anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1), anti-SLA/LP y anti-LKM3. La elevación de la IgG es menor que en la HAI tipo 1.^{2,3,7-9}

Es también más común en mujeres (89-95%), aunque suele presentarse a una edad menor (de 2 a 14 años). Tiende a tener un curso más severo que la HAI tipo 1 y la respuesta a corticosteroides es menor. Hasta un 34% se asocia a otras enfermedades autoinmunes, incluyendo tiroiditis autoinmune, vitíligo, diabetes mellitus (DM) tipo 1, síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (síndrome de Whitaker o APECED, del inglés *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). En el caso de APECED, se asocia con anticuerpos antimicrosomales hepáticos (anti-LM).^{2,3,7}

Hepatitis autoinmune tipo 3

Previamente, este tipo de HAI se había definido sobre la base del reconocimiento del anticuerpo anti-SLA/LP. Este fue inicialmente descrito como dos anticuerpos separados (anti-SLA y anti-LP), aunque luego se encontró que tenían el mismo antígeno diana y ahora se les conoce como anti-SLA o anti-SLA/LP. Los pacientes con estos anticuerpos suelen tener un curso severo y casi siempre recaen tras el destete de inmunosupresores. Esta clase de HAI ha caído en el abandono, pues estos anticuerpos pueden encontrarse tanto en la HAI tipo 1 como 2.^{1,7,9}

SÍNDROMES VARIANTES

No todos los pacientes muestran un cuadro clásico de HAI y algunos presentan

características que se sobreponen con las de la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Estos pacientes representan una minoría y pueden tener diferentes relaciones temporales. Algunos pueden presentar un cuadro con características de dos entidades de forma simultánea o, por otro lado, presentarlas de modo secuencial, donde un cuadro inicial sugerente de un diagnóstico evoluciona hasta parecerse a otro. Asimismo, se han postulado diferentes relaciones entre la HAI, la CBP, la CEP y los síndromes variantes. Se ha planteado que existe un continuo entre las características patológicas de estos síndromes; que los síndromes variantes representan entidades distintas; o que se trata de pacientes con un desorden primario con características de otro desorden. Todo ello refleja nuestra ignorancia sobre la etiología y patogénesis de estos cuadros, y cualquier conjunto de criterios diagnósticos para estos síndromes variantes solo puede ser arbitrario.^{3,10} Hay otro grupo de pacientes que tienen HAI con características atípicas o incluso con serologías negativas.^{2,8}

Síndrome variante con cirrosis biliar primaria

Estos pacientes tienen HAI con presencia de anticuerpo antimitocondrial (AMA), así como colestasis y una biopsia hepática con colangitis superimpuesta a la histología característica de la HAI. La gran mayoría se presenta en edad adulta. Algunos pacientes con características clínicas e histopatológicas de CBP no presentan AMA, aunque muchos tienen presencia de ANA. A esta entidad se le ha denominado previamente "colangitis autoinmune",^a aunque el curso clínico así como el tratamiento y pronóstico son idénticos al de la CBP, por lo que ahora es considerada por la mayoría como CBP AMA-negativo. La ausencia de AMA en un paciente con características de HAI y CBP no debe descartar el diagnóstico de este síndrome variante. Por otro lado, los pacientes

a Sobre el tema, consúltese el artículo de la Dra. Adelina Lozano Miranda, p. 113.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome variante HAI-CBP

Criterios para CBP	
1.	Fosfatasa alcalina (FA) ≥ 2 veces el límite superior o γ -glutamyl transpeptidasa (GGTP) ≥ 5 veces el límite superior
2.	Presencia de AMA
3.	Biopsia hepática con lesiones floridas de los ductos biliares
Criterios para HAI	
1.	Alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior
2.	IgG ≥ 2 veces el límite superior o presencia de ASMA
3.	Biopsia hepática con un infiltrado linfocítico periportal o periseptal y hepatitis de interfase (<i>piecemeal necrosis</i>)

Se requiere la presencia de por lo menos 2 criterios para CBP y 2 criterios para HAI para diagnosticar el síndrome variante HAI-CBP.

con HAI pueden tener presencia de AMA de forma transitoria y en títulos bajos, lo cual, en ausencia de colestasis y cambios histológicos sugerentes de CBP, no constituye un síndrome variante.^{2,3,10}

Chazouillères *et al.*¹¹ desarrollaron una serie de criterios diagnósticos para el síndrome variante HAI-CBP (tabla 1) que en un estudio retrospectivo tuvieron una sensibilidad y especificidad de 92 y 97% respectivamente, aunque estos no han sido ampliamente aceptados. La prevalencia de este síndrome variante se ha reportado en 5-9% de pacientes con CBP usando estos criterios.¹⁰

Síndrome variante con colangitis esclerosante primaria

Este grupo de pacientes presenta HAI con colestasis, ausencia de AMA y hallazgos consistentes con CEP en la colangiografía. Hasta 80% tiene enfermedad inflamatoria intestinal concomitante, especialmente colitis ulcerativa (CU). Debe resaltarse que algunos pacientes tienen histología consistente con CEP pero colangiografía normal, y en este grupo debe considerarse un síndrome variante con CEP de pequeños ductos. Se debe tener en cuenta la presencia de este síndrome variante en todo paciente con HAI que tiene además colestasis, enfermedad inflamatoria intestinal o una pobre respuesta a la terapia inmunosupresora.^{2,3,10}

El síndrome variante con CEP es más frecuente en niños. Se le llamó previamente colangitis esclerosante autoinmune (CEA), aunque se postula que esta entidad es parte del espectro de la HAI. Es preciso resaltar que en esta población hasta un 35% puede tener cambios en la colangiografía sin presentar cambios biliares en la biopsia hepática.

Es también notoria la mejor respuesta a inmunosupresores en niños, similar a la de pacientes con HAI clásica, que contrasta con la pobre respuesta en adultos con el síndrome variante HAI-CEP.^{2,10}

Síndrome variante con colestasis

Hasta 8% de pacientes con HAI tiene cierto grado de colestasis asociado a cambios histológicos de los ductos biliares en ausencia de AMA y de cambios colangiográficos sugerentes de CEP. Aquí es probable encontrar un grupo de pacientes con síndrome variante HAI-CBP AMA-negativo así como HAI-CEP de ductos pequeños. Algunos pacientes que cumplen criterios de HAI clásica presentan un patrón colestásico con elevación de la fosfatasa alcalina (FA) que se resuelve con corticosteroides, aunque una respuesta subóptima debe elevar la sospecha de un componente de HAI-CBP o HAI-CEP. Por otro lado, algunos pacientes con HAI presentan extensión de la inflamación periportal hacia los ductos biliares que causa colangitis

destruccion, aunque en ausencia de colestasis clínica no deben clasificarse con síndrome variante y deben manejarse como HAI clásica.^{2,8}

Hepatitis autoinmune seronegativa

Entre 10-20% de pacientes con HAI clásica carece de ANA, ASMA y anti-LKM1 cuando se presenta inicialmente a consulta. Sin embargo, muestran las mismas características clínicas e histológicas así como el mismo pronóstico e igual respuesta a inmunosupresores que los pacientes con presencia de estos anticuerpos. En algunos se puede detectar otros anticuerpos como pANCA atípicos, anti-SLA/LP, anti-LC1 e incluso IgA anti-endomisial y anti-transglutaminasa tisular (anti-TTG). En otros, los anticuerpos convencionales se hacen positivos durante el curso de la enfermedad. Aquellos pacientes que se presentan con un cuadro clásico de HAI, salvo la ausencia de autoanticuerpos convencionales, son candidatos para un ensayo terapéutico con corticosteroides.^{2,8}

CUADRO CLÍNICO

La HAI afecta principalmente a mujeres (75-80% de pacientes). Aunque fue inicialmente descrita en una población de mujeres jóvenes, puede presentarse a cualquier edad, incluso después de los 60 años en un 20% de casos, así como en cualquier grupo étnico.^{7,8,12} La presentación de la HAI es heterogénea y abarca un espectro que va desde el paciente asintomático con alteraciones en el perfil hepático, hasta el paciente que presenta falla hepática aguda. Por lo general, la HAI suele tener un curso más severo en los pacientes jóvenes.^{3,8}

Aproximadamente 30% de los pacientes presenta un cuadro de hepatitis aguda ictericia y, raramente, con falla hepática aguda (hepatitis aguda severa o fulminante).^{8,12} Una mayor proporción de pacientes presenta, sin embargo, síntomas sistémicos inespecíficos y

en algunos puede haber un curso fluctuante con períodos de mejoría espontánea.¹² Típicamente, encontramos fatiga (86%), malestar abdominal (48%), prurito (36%), hiporexia (30%), mialgias (30%), diarrea (28%), fiebre (18%), náuseas, malestar general, artralgias de articulaciones pequeñas, artritis y oligomenorrea.^{2,3,8} Un 15-20% se presenta de forma asintomática.⁸ Cabe resaltar que en la presentación inicial muchos pacientes tienen fibrosis y hasta un 30% tiene cirrosis en la biopsia hepática, lo que indica un período de enfermedad subclínica previo. Es común la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, colitis ulcerativa, vitíligo, DM tipo 1, artritis reumatoide y enfermedad celiaca.^{2,3,7}

Al examen físico podemos encontrar hepatomegalia (78%) e ictericia (69%). También es común hallar telangiectasias (58%) y esplenomegalia (32%), incluso en estadios precirróticos. En casos más avanzados, especialmente en cirróticos, podemos encontrar ascitis (20%), encefalopatía (14%), caput medusae, ginecomastia, atrofia testicular, eritema palmar, contracturas de Dupuytren, hipertrofia parotídea, dedos hipocráticos y uñas de Terry.²

Mencionaremos dos escenarios relacionados con el trasplante hepático. El primero es la HAI recurrente post-trasplante, que ocurre en 12-46% de pacientes tras un promedio de 4,6 años y debe diferenciarse de un episodio de rechazo agudo.^{7,12} El segundo es la HAI de novo en un paciente trasplantado por una indicación diferente a HAI. Este cuadro puede ocurrir en hasta 5% de pacientes post-trasplantados después de 2-10 años. En este caso son frecuentes los anticuerpos ANA y ASMA, aunque es característica la presencia de anti-LKM1 atípicos, incluyendo un subtipo denominado anti-glutación-S-transferasa T1 (anti-GSTT1). La HAI de novo debe también diferenciarse de un episodio de rechazo agudo y su manejo es similar al de la HAI clásica.^{7,13}

DIAGNÓSTICO

En la HAI no hay características patognomónicas que permitan un diagnóstico inmediato. Este se basa en un conjunto de alteraciones clínicas, de factores epidemiológicos, síntomas y hallazgos físicos, sumados a cambios en el laboratorio y la exclusión de otras causas posibles de enfermedad hepática como las hepatitis virales B (VHB) y C (VHC), la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la hepatitis por fármacos, la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, la deficiencia de $\alpha 1$ -antitripsina, la CBP y la CEP, entre otras. La enfermedad celiaca también puede presentar enfermedad hepática parecida a la HAI.

Aunque rara, la presentación de formas agudas ha establecido que no es necesario que transcurran seis meses de enfermedad —criterio de cronicidad— para hacer el diagnóstico.

Laboratorio

En el laboratorio podemos encontrar una elevación predominante de las aminotransferasas y de la bilirrubina directa, con FA normal o ligeramente elevada e hipergamaglobulinemia. La GGTP puede estar elevada pero carece de significado clínico. Hay una elevación desproporcionada de la IgG, que se encuentra 1,2 a 3 veces el nivel normal, aunque es normal en 5-10% de los pacientes. La IgM se eleva raramente y la IgA permanece normal. Algunos pacientes presentan colestasis con niveles altos de bilirrubina conjugada y FA. En estos casos, se debe diferenciar de obstrucción biliar extrahepática, formas colestásicas de hepatitis viral, hepatitis medicamentosa, CBP, CEP y síndromes variantes.

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos es un componente fundamental en el diagnóstico, y ocurre en aproximadamente 70-80% de los pacientes. Los autoanticuerpos circulantes

en la HAI incluyen ANA, ASMA, anticuerpos anti-actina, anti-SLA/LP, pANCA atípicos (también llamados pANNA), anti-LKM1, anti-LC1 y anti-ASGPR. Ocasionalmente están presentes los AMA. En la HAI tipo 1 predominan los ANA y los ASMA y en la tipo 2 los anti-LKM1.

Los ANA son poco específicos en la HAI y pueden estar presentes en la CBP, la CEP, la hepatitis viral, la hepatitis medicamentosa y la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. También están presentes en 15% de la población general sana, sobre todo en personas mayores. Reaccionan contra múltiples antígenos nucleares, incluyendo histonas, ribonucleoproteínas, complejos de ribonucleoproteínas y centrómeros. Los pacientes con patrón moteado del ANA son más jóvenes y tienen valores más altos de aminotransferasas que los pacientes con un patrón homogéneo.

Los ASMA se encuentran frecuentemente en la HAI y se dirigen a componentes celulares tales como actina, tubulina, vimentina, desmina y esqueletina. Están frecuentemente en títulos altos en asociación con los ANA y pueden estar presentes en otras enfermedades hepáticas y en algunas enfermedades reumáticas. Los pacientes positivos a anti-actina son frecuentemente positivos a los haplotipos HLA-A1, HLA-B8 y HLA-DR3, son más jóvenes al inicio de la enfermedad y tienen un peor pronóstico que los pacientes negativos a anti-actina.

Los títulos de ANA y ASMA fluctúan durante el curso de la enfermedad y pueden disminuir o volverse negativos con el tratamiento. La presencia o ausencia de estos no refleja la severidad de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento.¹⁴

Los *anticuerpos anti-LKM1* forman un grupo heterogéneo poco específico que está también asociado a otras enfermedades hepáticas, incluyendo hepatitis medicamentosa y por el VHC. Los anti-LKM1 están presentes en 3 a 4% de pacientes con HAI,

usualmente sin ANA o ASMA, y son considerados marcadores de HAI tipo 2.

Los *anticuerpos anti-SLA/LP* se consideraron inicialmente muy específicos para la HAI, aunque ahora se sabe que también se encuentran en niños con colangitis autoinmune y pacientes con hepatitis C. Están presentes en 10 a 30% de todos los pacientes y ocasionalmente se encuentran en aquellos con HAI que son negativos a ANA, ASMA y anti-LKM1. Los anticuerpos anti-SLA/LP se presentan con frecuencias similares en diferentes regiones geográficas, razas y edades y son muy específicos para el diagnóstico.¹⁵

Los *anticuerpos anti-LC1* están presentes en hasta 50% de pacientes con HAI tipo 2. Con menor frecuencia se asocian con ASMA y ANA en pacientes con HAI tipo 1 y también con hepatitis C. Hay un 10% de pacientes con HAI en quienes es el único marcador serológico. A diferencia de otros autoanticuerpos en la HAI, anti-LC1 parece estar correlacionado con la actividad de la enfermedad y puede ser un marcador útil de inflamación hepática.

Los *anticuerpos anti-ASGPR* se observan en hasta 90% de todos los pacientes con HAI y pueden coexistir con ANA, ASMA y anti-LKM1. No son específicos para la HAI y pueden estar presentes en la hepatitis viral, la hepatitis medicamentosa y la CBP. Los niveles de anticuerpos anti-ASGPR tienen correlación con la actividad inflamatoria de la enfermedad y pueden ser usados como marcador para monitorizar la eficacia del tratamiento e identificar a aquellos pacientes en riesgo de recaída al suspender el tratamiento. Tiene una sensibilidad de 78% y una especificidad de 99%.

Los *anticuerpos pANCA* (o pANNA) son detectados en 65 a 95% de pacientes con HAI tipo 1 pero están ausentes en la HAI tipo 2. También se encuentran en pacientes con CEP y hepatitis viral. Son mayormente del isotipo IgG1, a diferencia del pANCA en la CEP. No tienen valor pronóstico. Permiten

clasificar como HAI a algunos pacientes con hepatitis crónica criptogénica.

Otros anticuerpos. Los anticuerpos anti-miocrósoma tiroideo, anti-tiroglobulina y factor reumatoide pueden estar presentes en algunos pacientes, incluso sin enfermedad tiroidea o reumática.

Otros estudios auxiliares

La biopsia hepática es importante para establecer el diagnóstico, evaluar la severidad de la enfermedad y determinar la necesidad de tratamiento. También es muy útil al final del tratamiento para decidir su terminación.

Es muy beneficioso realizar estudios de imagen como ecografía, tomografía computada o resonancia magnética, sobre todo para establecer la presencia de hipertensión portal o de carcinoma hepatocelular. La colangio resonancia o colangio pancreatografía endoscópica retrógrada es útil para diagnosticar CEP en síndromes variante HAI-CEP.

Sistemas de puntaje para el diagnóstico de la HAI

El panel denominado Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune estableció en 1992, y luego en 1999, los criterios para el diagnóstico de la HAI (tabla 2).^{16,17} Estos criterios incluyen hipergamaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos como ANA, ASMA y anti-LKM1, hallazgos histológicos de hepatitis crónica, ausencia de hepatitis tóxica o viral y respuesta al tratamiento con inmunosupresores. Fue diseñado para estandarizar el diagnóstico en estudios clínicos. Tiene una sensibilidad de 97-100% y una especificidad de 66-92%.

En 2008, Hennes *et al.*¹⁸ propusieron un sistema de puntaje simplificado —más fácil de usar clínicamente— que se basa en cuatro criterios (tabla 3). Estos son IgG, autoanticuerpos (ANA, ASMA y anti-SLA/LP), histología y exclusión de hepatitis viral. Su valor

Tabla 2. Sistema de puntaje para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Categoría	Factor	Puntaje
Sexo	Femenino	+2
FA/AST	>3	-2
	<1,5	+2
Gamaglobulinas o IgG sobre niveles normales	>2	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
ANA, ASMA o anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales	Positivo	-3
	Negativo	+3
Drogas ilícitas	Sí	-4
	No	+1
Uso de alcohol	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
HLA-DR3 o HLA-DR4		+1
Enfermedades autoinmunes asociadas		+2
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, anti-actina, anti-LC1, pANCA	+2
Hallazgos histológicos	Hepatitis de interfase	+3
	Infiltrado plasmacítico	+1
	Rosetas	+1
	Ninguno de los anteriores	-5
	Cambios biliares	-3
	Otros cambios	-3
Respuesta terapéutica	Completa	+2
	Recaída	+3
Interpretación		
Puntaje pretratamiento	Diagnóstico definitivo	>15
	Diagnóstico probable	10-15
Puntaje postratamiento	Diagnóstico definitivo	>17
	Diagnóstico probable	12-17

Tabla 3. Criterios simplificados para el diagnóstico de la HAI

Criterio	Valor	Puntaje
ANA, ASMA	1:40	+1
	≥1:80	+2
Anti-LKM1	≥1:40	+2
Anti-SLA/LP	Positivo	+2
IgG	> Límite superior normal	+1
	> 1,1 × Límite superior normal	+2
Histología	Compatible con HAI	+1
	Típica de HAI	+2
Marcadores de hepatitis viral	Negativo	+2
Interpretación		
Puntaje pretratamiento	Diagnóstico definitivo	≥7
	Diagnóstico probable	6

predictivo positivo y negativo es de alrededor de 90%.

El sistema de puntaje simplificado tiene una sensibilidad menor (85% frente a 100%) y una especificidad mayor (99% frente a 93%) para la HAI comparado con el sistema original.¹⁹

TRATAMIENTO

Indicaciones

La HAI rara vez mejora espontáneamente y requiere tratamiento médico. Este busca modificar la historia natural de la enfermedad, aliviar los síntomas, corregir las anomalías de laboratorio, reducir la inflamación hepática y el proceso fibrótico, prevenir la cirrosis y disminuir la mortalidad.

Múltiples estudios controlados han establecido la eficacia de los corticosteroides con o sin azatioprina en el tratamiento de la HAI.²⁰ Alrededor de 65% logra remisión clínica, bioquímica e histológica a los 18 meses de tratamiento y 80% a los 3 años. La supervivencia a 20 años es de 80% y es similar a la población general. El 40% desarrolla cirrosis en los primeros 10 años.

Las indicaciones para el tratamiento se basan en experiencias clínicas, estudios controlados y programas largos de vigilancia (tabla 4).

Los pacientes con enfermedad más severa tienen el peor pronóstico y mayor necesidad de tratamiento. Sin tratamiento tienen una mortalidad de 40% a 6 meses, 50% a 3 años y 90% a 10 años. Por otro lado, los pacientes con enfermedad leve sin tratamiento tienen una supervivencia normal a 5 años y un riesgo de cirrosis de alrededor de 17%. En este grupo, la relación riesgo-beneficio es muy baja para justificar el tratamiento. La indicación absoluta para tratamiento se basa en la inflamación hepática severa.^{21,22}

El tratamiento está siempre indicado cuando el paciente presenta síntomas incapacitantes o hay una progresión evidente de la enfermedad, cuando las aminotransferasas están elevadas ≥10 veces el valor normal o 5-10 veces el valor normal con niveles de gamaglobulinas ≥2 veces el valor normal, o cuando hay necrosis en puente o necrosis multilobular.

Por el contrario, el tratamiento no se aconseja cuando el paciente está asintomático y tiene alteraciones de laboratorio mínimas, y cuando hay intolerancia previa a la prednisona o la azatioprina. La azatioprina debe evitarse cuando hay citopenias severas (leucocitos <2500, plaquetas <50.000). También debe evitarse el tratamiento cuando hay cirrosis descompensada con sangrado

Tabla 4. Indicaciones de tratamiento en la HAI

Hallazgos	Indicación		
	Absoluta	Relativa	Ninguna
Clínicos	Síntomas incapacitantes Progresión clínica	Síntomas leves	Asintomático Intolerancia al tratamiento
Laboratorio	AST $\geq 10 \times N$ AST $\geq 5 \times N$ e IgG $\geq 2 \times N$	AST 2-9 $\times N$ AST $\geq 5 \times N$ e IgG $< 2 \times N$	Citopenias severas
Histología	Necrosis en puente Necrosis multilobular	Hepatitis periportal	Cirrosis inactiva Hepatitis portal Cirrosis descompensada con sangrado variceal

variceal, y este carece de utilidad en cirrosis inactiva y hepatitis portal. En estos casos, los beneficios del tratamiento son mínimos o nulos y los efectos adversos a los fármacos usados pueden ser mayores.

Cuando hay síntomas mínimos, AST 2-5 veces el valor normal, AST 5-10 veces el valor normal pero gammaglobulinas < 2 veces el valor normal, se debe individualizar cada caso y usar el juicio para decidir cuándo tratar. Los pacientes asintomáticos, con inflamación portal y sin fibrosis pueden ser seguidos sin tratamiento y monitorizados con cuidado, incluyendo la biopsia hepática, para detectar evidencia de progresión de la enfermedad.

Regímenes

Tratamiento estándar

Los glucocorticoides e inmunosupresores han sido la base del tratamiento de las HAI tipo 1 y 2, con éxito en el 65-80% de los casos. La prednisona o prednisolona solas o combinadas con azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) son el tratamiento de elección. El tratamiento en niños es similar al de adultos.

Los glucocorticoides limitan la activación de células T inhibiendo la producción de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión, y alteran la respuesta inmune humoral y celular. La azatioprina es un derivado

imidazólico de la 6-MP, análogo de las purinas, que bloquea la proliferación de leucocitos por interferencia del metabolismo del ácido nucleico. Es convertido a 6-MP por un mecanismo no enzimático dependiente del glutatión, y este a su vez es convertido en el principio activo 6-tioguanina por la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa. La prednisolona es el metabolito activo de la prednisona que es producido en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática puede ser preferible el uso de prednisolona.

En la HAI aguda, si se inicia prednisona como monoterapia, la dosis de inducción es de 1 mg/kg/día por 2 semanas, con una dosis máxima de 60 mg/día. Si hay respuesta terapéutica y las aminotransferasas bajan, la dosis debe ser gradualmente reducida (10 mg/semana) hasta 10-15 mg/día. En pacientes con hepatitis crónica leve o cirrosis, se usa una dosis menor de prednisona, a 20-30 mg/día.

Cuando se logra remisión, la dosis es gradualmente reducida a 5 mg/día. Se usa prednisona o prednisolona como monoterapia en tratamientos de corta duración, cuando hay citopenias, deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT), embarazo, deseo de embarazo, toxicidad a azatioprina o neoplasia maligna.

Para reducir los efectos secundarios de los glucocorticoides se recomienda el

tratamiento combinado con dosis menores de prednisona. Se inicia prednisona a 30 mg/día, la que se puede reducir gradualmente a 5-10 mg/día para mantenimiento, combinada con 50 mg/día de azatioprina. La dosis de azatioprina se puede incrementar hasta 2 mg/kg/día.^{20,22} Es preferible el tratamiento combinado cuando hay obesidad, hipertensión arterial, DM, osteopenia, labilidad emocional y menopausia.

La 6-MP, un metabolito de la azatioprina, se usa en pacientes con hipersensibilidad a la azatioprina. Se inicia con una dosis de 12,5-25 mg/día de 6-MP en combinación con corticosteroides, luego se aumenta gradualmente hasta una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg/día.

Se da tratamiento de mantenimiento hasta la resolución de la enfermedad, el fracaso al tratamiento o la intolerancia a los fármacos. Se usa prednisona o prednisolona como monoterapia en adultos a 5-15 mg/día y en niños a 1 mg/kg/día; también en terapia combinada en adultos a 5-10 mg/día y en niños a 0,5-1,0 mg/kg/día con azatioprina o 6-MP. El mantenimiento con azatioprina usado como monoterapia en adultos se da a 50-200 mg/día y en niños a 1,5-2,0 mg/kg/día; también en terapia combinada en adultos a 50-150 mg/día y en niños a 1,5-2,0 mg/kg/día con corticoides. Si se usa 6-MP como monoterapia en adultos se da 25-100 mg/día y en niños 0,75-1,0 mg/kg/día; también usado en terapia combinada en adultos a 25-100 mg/día y en niños a 0,5-1,0 mg/kg/día con corticoides. El tratamiento de mantenimiento logra sostener la remisión en 96% de los pacientes en tratamiento combinado de prednisona y azatioprina, en 68% de pacientes solo con prednisona y en 92% solo con azatioprina.

El tratamiento combinado está asociado a menores efectos adversos por corticoides comparado con la monoterapia con prednisona (10% frente a 44%) y es el tratamiento preferido.²³

Tabla 5. Fármacos para el tratamiento alternativo de HAI

Fármaco	Dosis (vía oral)
Ciclosporina A	5-6 mg/kg/día
Micofenolato mofetil	1 g bid
Ácido ursodeoxicólico	13-15 mg/kg/día
Tacrolimus	3 mg bid
Budesonida	3 mg tid
Sirolimus (rapamicina)	1-3 mg/día
Metotrexato	7,5-15 mg/semana
Ciclofosfamida	1-1,5 mg/kg/día

El tratamiento en pacientes que han recaído es similar al de aquellos tratados por primera vez. La prednisona en monoterapia y combinada con azatioprina tuvo igual eficacia, y es más efectiva que azatioprina sola o placebo.^{20,22}

Tratamiento alternativo

En pacientes que no responden al tratamiento estándar o no lo toleran, se han usado otros tratamientos como micofenolato mofetil (MMF), ciclosporina A, metotrexato, tacrolimus, ciclofosfamida, budesonida, sirolimus (también llamado rapamicina) y 6-tioguanina (tabla 5). En casos leves, el ácido ursodeoxicólico (AUDC) parece tener cierto beneficio.

Estos inmunosupresores han sido usados en estudios pequeños de pacientes con HAI y han tenido un éxito limitado y una tasa significativa de efectos secundarios. Ciclosporina A y MMF parecen ser los más eficaces entre los tratamientos alternativos.

- *Ciclosporina A* es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina. A veces es usado como monoterapia en niños y en adultos con enfermedad refractaria al tratamiento convencional. También se ha usado en combinación con prednisona y azatioprina y tanto en tratamiento inicial como de mantenimiento.²⁴

- *Micofenolato mofetil (MMF)* tiene un mecanismo de acción similar al de la azatioprina. Es un inmunosupresor potente que se ha usado en el tratamiento inicial y el de mantenimiento. Ocasionalmente es administrado a pacientes con enfermedad refractaria o intolerantes al tratamiento convencional. El MMF ha logrado la remisión en 67% de pacientes intolerantes a la azatioprina, pero no es eficaz en aquellos que no responden a esta. En combinación con prednisona ha sido bien tolerado y ha logrado mantener la remisión en 88% de pacientes. En este contexto, ha logrado también una marcada reducción en el uso de prednisona. Su toxicidad es semejante a la de la azatioprina.^{25,26}
- *Ácido ursodeoxicólico (AUCD)*. Es un ácido biliar hidrofílico con actividad colerética, citoprotectora e inmunomoduladora que ayuda a reducir la injuria hepática. El AUCD es bien tolerado. Su rol en la HAI no está bien establecido. En estudios no controlados se ha mostrado una mejoría histológica, bioquímica y clínica en pacientes con enfermedad leve pero no severa. A veces es usado en combinación con prednisona, azatioprina, o ambas, como tratamiento inicial o de mantenimiento.
- *Tacrolimus (FK 506)* es un antibiótico macrólido inhibidor de la calcineurina con una potencia inmunosupresora de 10-200 veces mayor que la ciclosporina A. Ha sido eficaz en el tratamiento de la HAI en series pequeñas.
- *Budesonida* es un corticosteroide de segunda generación con un 90% de metabolismo de primer paso en el hígado. Tiene escaso efecto sistémico y sus metabolitos tienen poca actividad glucocorticoide. Ha sido usado en pacientes con HAI con y sin cirrosis. En combinación con azatioprina, induce y mantiene la remisión en 60% de pacientes con HAI sin cirrosis a los 6 meses, con efectos

secundarios relacionados a corticosteroides en solo 28% de ellos.²⁷

- *Metotrexato* puede ser usado como terapia de segunda línea en pacientes pediátricos con HAI tipo 1 cuando el tratamiento tradicional con esteroides y azatioprina o 6-MP ha fracasado o no ha sido bien tolerado.²⁸
- *Sirolimus (rapamicina)* se ha usado en pacientes con HAI recurrente post-trasplante que no han respondido a la terapia convencional.
- *Ciclofosfamida* se usa como alternativa a la azatioprina cuando hay intolerancia a esta droga.

Efectos secundarios de los fármacos

El uso de glucocorticoides se asocia a efectos secundarios que dependen de la dosis, como obesidad, facies de luna llena (20-50%), acné, estrías cutáneas, hirsutismo, giba dorsal, DM (20%), osteoporosis con fracturas vertebrales (27%), hipertensión arterial (5-10%), glaucoma, cataratas subcapsulares (5-10%), osteonecrosis aséptica, pancreatitis, psicosis, labilidad emocional y retardo en el crecimiento en los niños. Su uso prolongado produce atrofia muscular e inmunosupresión con mayor riesgo de infecciones. Los efectos adversos severos de los glucocorticoides se observan en 44% de los pacientes tratados con monoterapia y en 10% con tratamiento combinado. La combinación de azatioprina con prednisona permite una menor dosis de esta.

Alrededor de 25% de los pacientes desarrolla efectos adversos con azatioprina y un 10-13% necesita discontinuar el fármaco. Los efectos secundarios son más frecuentes en los pacientes con cirrosis. El uso de azatioprina a dosis altas puede producir náuseas y exantema. La trombocitopenia y leucopenia dependen de las dosis y son reversibles. También ocurren pancreatitis aguda, hepatotoxicidad con colestasis y fibrosis y

un mayor riesgo de infecciones. La probabilidad de tener linfoma es de 3% después de 10 años, con un incremento en la incidencia de malignidad de 1,4 comparado con la población general. Esto no contraindica su uso pero exige que la indicación de tratamiento sea precisa.

La azatioprina es un precursor de la 6-MP. La metilación de 6-MP y 6-thioguanosina 5'-monofosfato es catalizada por la enzima tiopurina S-metil transferasa (TPMT). Los pacientes homocigóticos para la mutación de TPMT presentan una actividad enzimática baja y tienen alto riesgo de complicaciones severas. Los pacientes heterocigóticos tienen un riesgo intermedio. Algunos expertos recomiendan determinar el genotipo de TPMT antes de iniciar tratamiento con azatioprina o 6-MP. Algunos pacientes que no toleran la azatioprina sí toleran la 6-MP. Si hay toxicidad leve, se reduce la dosis a la mitad, y si el efecto secundario no revierte en un mes, se suspende el fármaco. Los efectos severos —psicosis, citopenia grave u osteoporosis sintomática— requieren la inmediata suspensión del fármaco. Se debe evitar la lactancia ya que la prednisona y la azatioprina son eliminadas en la leche materna.²⁹

Todo paciente que recibe azatioprina requiere un control hematológico periódico, y si está en tratamiento con glucocorticoides, se debe hacer controles periódicos de presión arterial, examen oftalmológico para detección de cataratas, densitometría ósea y análisis de sangre que incluyan hemograma y glucosa.

Para reducir los efectos adversos de los fármacos, se recomienda realizar ejercicios regularmente, mantener el peso estable y tomar suplementos vitamínicos, que incluyen calcio (1-1,5 g/d) y vitamina D (50.000 U semanales). En osteoporosis u osteopenia, se debe usar bisfosfonatos (alendronato a 70 mg semanales). Se debe evitar el alcohol y el tabaco y someterse a despistaje periódico para cáncer de mama, colon y cérvix.

Metas del tratamiento

El tratamiento continúa hasta que el paciente entre en remisión, falle el tratamiento, tenga una respuesta incompleta u ocurra una toxicidad al fármaco. La respuesta al tratamiento se verifica monitorizando los niveles de aminotransferasas e IgG. La respuesta histológica ocurre después de la bioquímica y clínica. Se recomienda una biopsia hepática un año después de normalizados los niveles de las aminotransferasas.

La *remisión o respuesta completa* ocurre cuando desaparecen los síntomas, se normalizan las aminotransferasas, bilirrubina e inmunoglobulinas y hay histología hepática normal o con cirrosis inactiva. Esto se logra en 65% de pacientes a los 18 meses y en 80% a los 3 años. La duración media hasta obtener remisión es de 22 meses. La supervivencia mejora, con una expectativa a 10 años en pacientes con y sin cirrosis de alrededor de 90%. Cuando se logra la remisión, se intenta la suspensión gradual del tratamiento y luego se sigue con parámetros clínicos y de laboratorio cada 3 semanas hasta 3 meses tras la suspensión, cada 6 meses por un año y luego de forma anual.⁷

El *fracaso al tratamiento* es la progresión de la enfermedad caracterizada por la elevación de las aminotransferasas y bilirrubinas a pesar del tratamiento; ocurre en 9% de pacientes. Está asociado a una mortalidad significativa y a la necesidad de trasplante hepático. El inicio de la enfermedad a una edad temprana, la presentación aguda, la hiperbilirrubinemia y la presencia de HLA DRB1*03 caracterizan a los pacientes que van a fallar al tratamiento. El modelo para enfermedad terminal hepática (MELD), MELD-Na, y el modelo para enfermedad terminal del Reino Unido (UKELD) también pueden ser útiles para esta determinación. Hay una mayor probabilidad de fracaso con un puntaje MELD más alto.

Los valores de las aminotransferasas y los cambios histológicos no fueron útiles para

predecir el fracaso.⁵⁰ En estos pacientes es necesario iniciar dosis altas de prednisona a 60 mg/día como monoterapia o a 30 mg/día en combinación con azatioprina a 150 mg/día por un mes, seguidas por una reducción gradual cada mes de 10 mg de prednisona y 50 mg de azatioprina hasta llegar a la dosis estándar. El 70% de pacientes responde en parámetros clínicos y de laboratorio, pero solo 20% tiene remisión histológica.

La *respuesta incompleta* implica una pobre o nula mejoría clínica, de laboratorio o histológica a pesar de un tratamiento adecuado por 2-3 años. Se ve en 13% de los pacientes. Hay que disminuir gradualmente la dosis de prednisona a ≤ 10 mg/día o azatioprina a 2 mg/kg/día en pacientes intolerantes a los glucocorticoides.

Recaída tras la suspensión de la terapia

Las recaídas se definen como la reaparición de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento luego de haber logrado la remisión. Se caracterizan por el incremento en la AST más de 3 veces el valor normal y/o el aumento de la gamaglobulina a más de 2 g/dl. La biopsia es necesaria y va a mostrar hepatitis de interfase. Ocurre en 50% de pacientes dentro de los 6 meses de suspendido el tratamiento y en 80% después de 3 años.^{51,52}

La recaída está asociada a progresión a cirrosis en 38% de los casos e insuficiencia hepática en 14%. Si ocurre, se debe reiniciar el tratamiento original y continuar por un período largo a dosis bajas hasta lograr nuevamente la remisión. Sin embargo, 9% de pacientes se deteriora, 13% mejora sin lograr la remisión y 13% es intolerante al tratamiento. Los pacientes con enfermedad leve tienen mejor respuesta. La recaída es más común en pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico o en niños con HAI tipo 2. Estos deben recibir tratamiento de mantenimiento de por vida, logrando una vida normal y efectos secundarios mínimos.

Manejo de la HAI durante el embarazo

Las pacientes con HAI severa pueden tener amenorrea y poca fertilidad, sin embargo, una parte de ellas puede concebir. La HAI no se exagera durante el embarazo, pero el feto tiene mayor riesgo de prematuridad (30%), peso bajo al nacer (35%), necesidad de cesárea (26%) y muerte.

El tratamiento debe continuar durante el embarazo y se prefiere monoterapia con prednisona, dado el potencial teratogénico de la azatioprina (FDA categoría D de embarazo). El uso de azatioprina es controversial ya que algunos estudios indican su seguridad y beneficio en pacientes con HAI que lo requieren.⁵⁵

Tratamiento del síndrome variante

No hay estudios controlados en el manejo de síndrome variante HAI-CBP. Lo usual ha sido iniciar el tratamiento para la enfermedad dominante: AUDC para la CBP y prednisona monoterapia o combinada con azatioprina para la HAI.⁵⁴ En pacientes intolerantes a la azatioprina se ha usado MMF.²⁵

La mayoría de pacientes con el síndrome variante HAI-CEP han sido tratados con prednisona y azatioprina con o sin AUDC. Se ve mejoría en las aminotransferasas pero no de la FA. Puede haber mejoría histológica pero la colangiografía empeora y los pacientes tienden a desarrollar cirrosis. Estos pacientes tienen peor pronóstico que aquellos con HAI y la eficacia del tratamiento con AUDC no está probada.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es la única opción en 10% de pacientes con HAI y debe considerarse en pacientes con enfermedad hepática progresiva, pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento o con enfermedad hepática terminal. En ellos la sobrevida post-trasplante a 5 años es de 83-92% y a 10 años

de 75%. La sobrevida sin recurrencia a 1 año fue de 88% y a 5 años de 59%. El riesgo de recurrencia de HAI a 1 año fue de 12% y a 5 años de 36%. De los pacientes que tuvieron HAI recurrente, ninguno fue trasplantado. Se logró suspender los corticosteroides en 50% de los pacientes.³⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. En: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, editores. *Schiff's diseases of the liver*. 11.^a ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. p. 508-18.
2. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9.^a ed. Filadelfia: Saunders; 2010. p. 1461-76.
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354(1):54-66.
4. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51(6):2040-8.
5. Czaja AJ, Carpenter HA, Moore SB. Clinical and HLA phenotypes of type 1 autoimmune hepatitis in North American patients outside DR3 and DR4. *Liver Int* 2006;26(5):552-8.
6. Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002;6(2):349-62.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-213.
8. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):605-21.
9. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29(3):241-53.
10. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54(2):374-85.
11. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28(2):296-301.
12. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55(1):171-82.
13. Mendes F, Couto CA, Levy C. Recurrent and de novo autoimmune liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011;15(4):859-78.
14. Czaja AJ. Behaviour and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30(3):394-401.
15. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51(2):259-64.
16. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005.
17. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
18. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48(1):169-76.
19. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2005;4(1):6-24.
20. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63(5):820-33.
21. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40(158):159-85.
22. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1(7806):755-7.
23. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose,

- and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16(11):876-83.
24. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, González T, López S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):635-9.
 25. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33(3):371-5.
 26. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103(12):3063-70.
 27. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1198-206.
 28. Sultan MI, Biank VF, Telega GW. Successful treatment of autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(4):492-4.
 29. Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am* 1996;80(5):973-94.
 30. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46(4):1138-45.
 31. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304(1):5-9.
 32. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3(5):685-9.
 33. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48(1):97-102.
 34. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasert-suk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):345-53.
 35. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008 Sep;14(9):1281-6.

⇐FERNANDO H. CALMET SCHWARTZMANN

⇐FERNANDO H. CALMET BRUHN



SECCIÓN III

Carcinoma hepatocelular

Estadíaaje del carcinoma hepatocelular

MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE ◀

EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) es una neoplasia compleja que en un gran porcentaje de casos se origina en un hígado cirrótico, el que a su vez puede tener distintos grados de disfunción. Por eso, un adecuado sistema de estadíaaje debe tener en cuenta parámetros relacionados con el tumor y el hígado como órgano afectado.

Se han propuesto numerosas clasificaciones para realizar una apropiada estadificación de esta neoplasia. La conocida clasificación TNM (que toma en cuenta el tamaño del tumor, el compromiso ganglionar y las metástasis a distancia) ha sido recientemente revisada, con mínimos cambios respecto de la anterior, pero aún no considera la variable más importante: la función hepática.¹ Asimismo, el sistema Okuda de clasificación² (tabla 1), desarrollado con base en una evaluación retrospectiva de 850 pacientes con CHC, ha sido considerado inexacto para establecer el pronóstico de los pacientes, sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad.³ Otra clasificación muy conocida es la del Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), que considera como parámetros la morfología del tumor, el nivel de alfafetoproteína y si hay o no trombosis de la vena porta.⁴ Este sistema no es eficaz para identificar pacientes en estadios tempranos (curables); más bien, tiene mayor validez para establecer el

Tabla 1. Clasificación de Okuda (estadíaaje) (Okuda *et al.*²)

- Características positivas
 - Tumor compromete > 50% del hígado
 - Ascitis
 - Albúmina < 3 g/dl
 - Bilirrubina > 3 mg/dl
- Estadio I: No características positivas
- Estadio II: 1 ó 2 características positivas
- Estadio III: 3 ó 4 características positivas

pronóstico de casos avanzados. El consenso del American Joint Committee on Cancer / Union Contre le Cancer / Tumor-Node-Metastases⁵ estratifica a los pacientes adecuadamente en grupos pronósticos, pero es solo aplicable a aquellos que van a ser sometidos a resección del CHC o a trasplante y no toma en cuenta la función hepática.

En el año 1999 se creó el sistema BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) como una modificación más completa del sistema Okuda,⁶ y ha sido validado para el pronóstico de pacientes con CHC (figura 1). Esta clasificación es hoy la más utilizada en el estadíaaje del CHC, pues toma en cuenta en forma integral parámetros relacionados con el tumor (tamaño, presencia de ganglios positivos, invasión vascular), la condición general

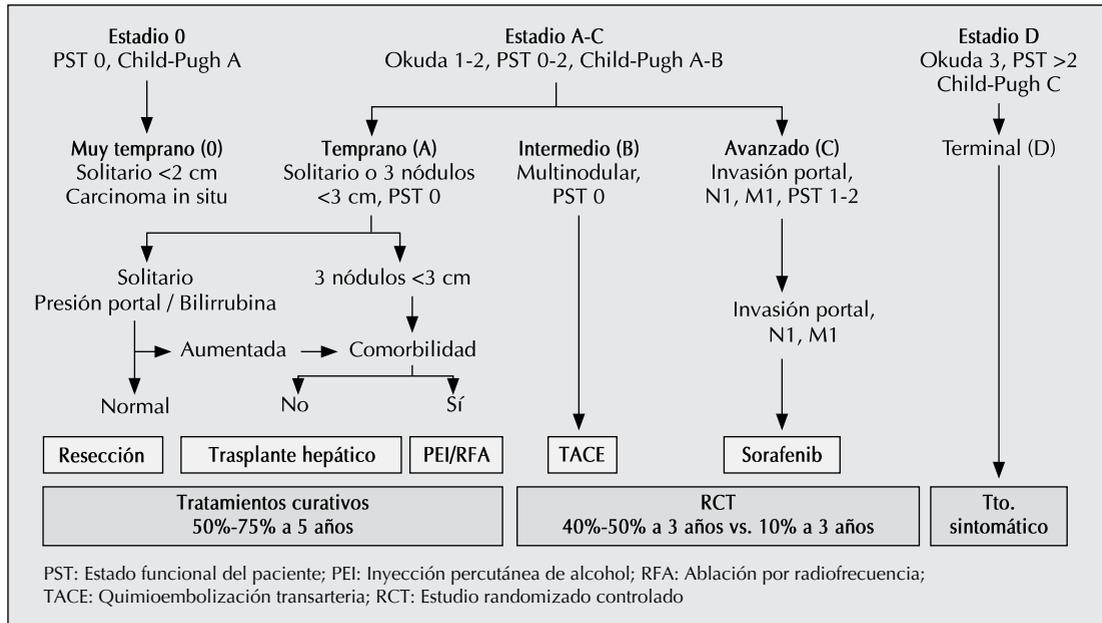


Figura 1. Clasificación BCLC (Barcelona) (Llovet et al.⁶)

del paciente de acuerdo con la OMS (escala de estado funcional) y la función hepática (clasificación Child-Pugh). La clasificación BCLC es capaz de identificar casos muy tempranos, intermedios, avanzados y terminales. Por último, y lo más importante, este sistema sugiere la estrategia terapéutica a seguir de acuerdo con el estadio de la enfermedad.⁷

En los siguientes artículos que conforman esta sección se discutirá los aspectos terapéuticos actualizados para el manejo del CHC (cirugía, trasplante, tratamientos percutáneos y tratamientos moleculares), cuya indicación tiene relación directa con la clasificación BCLC (figura 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-28.
3. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, et al. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? *Cancer* 2000;89:2266-73.
4. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 2000;31:840-5.
5. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg* 2007;245:909-22.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
7. Huitzil-Meléndez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010; 28:2889-2895.

⇐MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE



Carcinoma hepatocelular: epidemiología y factores de riesgo

SANTIAGO MESTANZA VÁSQUEZ ◀

EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) es el sexto cáncer más común en el mundo y la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer, con más de 500.000 muertes por año.^{1,2} El CHC es raramente detectado en un estadio precoz y suele ser fatal a los pocos meses del diagnóstico.³ Un reciente estudio indica que la incidencia de CHC se ha triplicado en los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) desde 1975 hasta el 2005.⁴

El carcinoma hepatocelular muestra una amplia variación en su distribución geográfica y una marcada diferencia en su incidencia entre razas (p. ej., los varones de China presentan tasas 2,7 mayores respecto de los varones de la India o Singapur⁵) y géneros. Las tasas de incidencia más alta se presentan en el África subsahariana y en el Asia oriental (>80% de todos los CHC), con una ocurrencia en China superior al 50% de los casos.⁵ Los países con baja incidencia incluyen América del Sur y del Norte, Australia y Europa del Norte.

Entre los varones de mediana edad en los EE. UU., las tasas de CHC son más altas en asiáticos, hispanos y afroamericanos.⁴ En la mayoría de las poblaciones, la incidencia del CHC es más elevada en los varones en comparación con las mujeres. Sorpresivamente, las más grandes diferencias entre ambos géneros están en las poblaciones de bajo riesgo de Europa Central y del Sur.⁶

Los registros de CHC en países de América Central y del Sur reportan cifras menores en la relación varón/mujer: así, en Colombia la tasa es de 1,2 a 1 y en Costa Rica es de 1,6 a 1. En el Perú, Bustíos *et al.*⁷ encontraron una relación de 1,6 a 1, cifra similar al reporte de Ruiz *et al.*⁸ en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas del Perú.

El aumento de casos de CHC entre las personas jóvenes y su variada incidencia entre diferentes poblaciones y razas, sugieren que este tumor es causado por diversos factores etiológicos cuyas interacciones pueden incrementar significativamente el riesgo de su presentación.

Se ha identificado muchos factores ambientales y genéticos que incrementan el riesgo de desarrollo de CHC. La sinergia entre estos factores ha demostrado ser significativa en la hepatocarcinogenesis. Este artículo revisa los datos disponibles sobre tales factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO DE CHC

Hepatitis B

El genoma del virus de la hepatitis B (VHB) es una molécula ADN circular. Desde la identificación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y su importancia como marcador de infección crónica por el

VHB, diversos estudios epidemiológicos han establecido una hepatocarcinogenicidad significativa de la infección crónica por el VHB en humanos. Todos estos estudios fueron compendiados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁹ La asociación entre el VHB y el CHC no se restringe a aquellos que son positivos al HBsAg; otros estudios han demostrado que algunos pacientes con anticuerpos core hepatitis B (anti-HBc)-positivos y HBsAg-negativos continúan en riesgo de desarrollar CHC.¹⁰ Después de iniciada la vacunación contra el VHB, se ha documentado una declinación significativa en la incidencia de CHC en países en alto riesgo como Taiwán.¹¹

Mediante el uso de la secuencia completa de nucleótidos del genoma viral, se ha identificado ocho genotipos del VHB (A-H).¹² La prevalencia de los genotipos del VHB varía por áreas geográficas.¹³ El genotipo A es más común en Europa, la India y el África. Los genotipos B y C son más frecuentes en la China, el Japón y el sudeste de Asia. El genotipo D es común en áreas del Mediterráneo y Medio Oriente.¹⁴ Los genotipos E-G son frecuentes en América Central y del Sur.¹⁵ Todos los tipos están presentes en EE. UU., con prevalencias de 35, 22, 31, 10 y 2 para los genotipos A, B, C, D, E-G, respectivamente.¹⁵

Un estudio ha demostrado que los pacientes con infección por el genotipo C pueden desarrollar una enfermedad hepática más avanzada en comparación con los infectados por los genotipos B o D. El genotipo B se asoció con una seroconversión hepatitis B antígeno e (HBeAg) a una edad más temprana y a una inflamación hepática menos activa. Asimismo, los genotipos A y B están relacionados con tasas más altas de seroconversión del HBeAg durante la terapia con interferón.¹⁵

Hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un pequeño virus RNA.¹⁶ La prevalencia de la

infección por el VHC varía ampliamente por áreas geográficas. Esta infección representa un problema mayor de salud pública en los EE. UU.: aproximadamente cuatro millones de estadounidenses están infectados con el VHC.¹⁷ Diversos estudios han demostrado el significativo rol del VHC en el desarrollo del CHC. Hasta en un 90% de pacientes con CHC puede detectarse anticuerpos contra el VHC (anti-VHC).¹⁸ Un metaanálisis previamente publicado de 21 estudios de caso-control indicó que el riesgo de CHC fue 17 veces más alto entre individuos VHC-positivos comparados con individuos VHC-negativos.¹⁹ El VHC incrementa el riesgo de CHC mediante una progresiva promoción a una enfermedad hepática de estadio terminal. Aproximadamente 60-80% de los pacientes con CHC anti-VHC positivos tuvo cirrosis hepática.²⁰

Como otros virus RNA, el VHC muestra una alta variabilidad genética. Con base en los nucleótidos, existe un agrupamiento de secuencias del VHC que son clasificadas como tipo I (1a), tipo II (1b), tipo III (2a) y tipo IV (2b). Provisionalmente, los tipos V (3a) y VI (3b) fueron reportados sobre las bases de datos de genomas parcialmente secuenciados.²¹ Su distribución geográfica ha demostrado que los genotipos I, II y III predominan en los países occidentales y el lejano Oriente, mientras el tipo IV predomina en Medio Oriente.²²

Existe alguna evidencia de que el genotipo 1b es más agresivo y está más estrechamente asociado a una enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis y CHC),^{23,24} aunque una alta prevalencia del genotipo 1b ha sido reportada entre pacientes con CHC y sin cirrosis.²⁵ Tal información indicaría que en algunos casos la transformación neoplásica en la infección con el tipo 1b puede no requerir una transición a través del estadio de cirrosis. La observación de que numerosos CHC pueden desarrollarse en pacientes con VHC sin cirrosis y que muchas de las proteínas estructurales y no estructurales del VHC aún no han sido enteramente investigadas,

indica que el mecanismo molecular del VHC en la hepatocarcinogenesis no ha sido bien establecido.

Aunque el VHB y el VHC son los mayores factores etiológicos para el desarrollo de CHC, aproximadamente el 60% de los pacientes son negativos para VHB y VHC, lo que implica que están comprometidos otros factores.

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Consumo de alcohol

Numerosos estudios, incluyendo una revisión de la IARC, han concluido que el consumo de alcohol es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC.²⁶ La relación enfermedad hepática-alcohol está asociada a la cantidad de alcohol consumida durante la vida, siendo el consumo excesivo el principal riesgo y no el consumo social.²⁷ Estudios europeos previos^{28,29} reportaron un incremento dosis dependiente en el riesgo relativo de enfermedad hepática inducida por el alcohol cuando el consumo está por encima de un umbral de 7-13 bebidas por semana en mujeres y de 14-27 bebidas por semana en varones.

Resultados de un estudio caso-control en EE. UU. demostraron un incremento de riesgo aproximado de tres veces de CHC entre individuos que consumieron más de 60 ml de etanol por día.³⁰ La asociación entre consumo excesivo de alcohol y CHC fue más extensa en mujeres que en varones, lo que puede ser parcialmente atribuido al sinergismo entre sexo femenino y consumo excesivo de alcohol. Una reciente revisión de Mancinelli *et al.*³¹ sugiere que las mujeres pueden experimentar una más rápida progresión de daño por alcohol que los varones. El índice de masa corporal y el contenido de fluido corporal más bajo en las mujeres que en los varones puede contribuir a una más baja difusión del alcohol y a una alta concentración sanguínea en las primeras.³²

Algunos estudios seroepidemiológicos han demostrado una alta frecuencia de anti-VHC y VHC ARN en usuarios de alcohol y entre

aquellos que desarrollan enfermedad hepática alcohólica.³³ A pesar de esta estrecha relación, la comprensión de cómo el VHC y el alcohol pueden interactuar en el desarrollo de CHC es escasa. En la mayoría de los estudios, el anti-VHC en alcohólicos estuvo estrechamente vinculado a la presencia de VHC ARN en suero, un marcador de replicación del VHC,³⁴ el cual puede sugerir que la inmunosupresión asociada con el consumo crónico de alcohol puede agravar la replicación del VHC.

Tabaquismo

El consumo de cigarrillos está significativamente asociado al desarrollo de CHC.³⁵ Un metaanálisis sobre la relación entre tabaquismo y cáncer de hígado³⁶ concluyó un OR global de 1,6 (95% IC, 1,3-1,9) para fumadores actuales y de 1,5 (95% IC, 1,1-2,1) para fumadores antiguos. El reporte de la IARC ha confirmado que el tabaquismo es considerado un factor de riesgo para cáncer de hígado.³⁷ A pesar de la evidencia suficiente para juzgar la positiva asociación entre tabaquismo y cáncer de hígado, la relación por separado de mujeres y varones de la asociación CHC-tabaquismo no ha sido ampliamente discutida. Un estudio en EE. UU. sugirió que el tabaquismo está más probablemente asociado con CHC en varones y no en mujeres.³⁰ Además, diferentes estudios han reportado interacciones sinérgicas entre consumo de cigarrillos y consumo de alcohol, infección por el VHB o el VHC.^{30,38,39} A pesar de la elocuente asociación entre consumo de cigarrillos y el riesgo de CHC, el tabaquismo pasivo no ha sido relacionado con el desarrollo de CHC.³⁰

Exposición a aflatoxinas

Las aflatoxinas (AF) son metabolitos tóxicos secundarios de los hongos (micotoxinas) producidos por *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*. Existen cuatro componentes AF: B1, B2, G1 y G2.⁴⁰ La AF más común y tóxica es la AFB1, y el órgano blanco más importante

es el hígado, en donde la toxicidad puede conducir a una necrosis y a la proliferación de conductos biliares.⁴⁰

Los estudios epidemiológicos han documentado un significativo riesgo para el desarrollo de CHC entre los individuos que consumieron dietas altamente contaminadas con AF.^{41,42}

Ingesta hormonal

La relación entre el uso oral de anticonceptivos y el riesgo de desarrollo de CHC no es concluyente. Una revisión de doce estudios de caso-control incluyó 739 casos de CHC y 5223 controles⁴³ y encontró un OR ajustado global de 1,6 (0,9-2,5); sin embargo, seis estudios incluidos en el análisis demostraron un incremento significativo de riesgo de CHC con un consumo más prolongado de anticonceptivos orales (>5 años). Por otro lado, algunos estudios encontraron un efecto protector de la terapia de reemplazo hormonal sobre el cáncer hepático.^{44,45}

Exposiciones ocupacionales

Un metaanálisis de estudios epidemiológicos indicó un riesgo ligeramente incrementado de CHC con un alto nivel de exposición/ocupación al cloruro de vinilo.⁴⁶

CONDICIONES MÉDICAS CRÓNICAS

Diabetes mellitus

Debido al importante rol que juega el hígado en el metabolismo de la glucosa, no es sorprendente que la diabetes mellitus sea un epifenómeno de muchas enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis crónica, el hígado graso, la insuficiencia hepática y la cirrosis. Un revisión sistemática de diversos estudios de cohorte y caso-control concluye que la diabetes mellitus está significativamente asociada con CHC.⁴⁷

Una serie de evidencias sugieren que la diabetes es en realidad un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC.

Estas evidencias incluyen: (i) resultados de revisiones y reportes de metaanálisis que concluyen que la diabetes es un factor de riesgo de CHC;⁴⁷⁻⁵⁰ (ii) hallazgos de que la asociación entre diabetes y CHC es independiente de la cirrosis subyacente y de las enfermedades hepáticas crónicas;^{51,52} (iii) hallazgos de que la asociación está positivamente correlacionada con la duración de la enfermedad;⁵³⁻⁵⁵ (iv) la demostración de la interacción sinérgica entre diabetes y otros factores de riesgo de CHC;^{53,56,57} (v) hallazgos de CHC recurrente después de una resección y trasplante hepático en pacientes con diabetes;^{58,59} (vi) investigaciones plausibles que refuerzan la asociación entre diabetes y CHC;^{48,49,60} y (vii) la observación de riesgo de desarrollo de CHC entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1.⁵⁷

Obesidad

Está bien establecida la significativa asociación entre obesidad y un amplio espectro de enfermedades hepatobiliares, incluyendo el hígado graso, la esteatosis y la cirrosis criptogénica.^{49,61} No obstante, existe poca información sobre la asociación entre obesidad y CHC. Un metaanálisis de once estudios de cohorte reportó un riesgo relativo (IC 95%) de 1,17 (1,02-1,34) y 1,89 (1,51-2,36) para individuos con sobrepeso y obesidad, respectivamente.⁶² Sin embargo, el estudio no separó el CHC de otros tumores primarios del hígado, y tampoco los controles para el efecto de confusión de VHC, VHB, diabetes y consumo severo de alcohol en el desarrollo de CHC.

Por otro lado, la asociación entre obesidad y CHC está en discusión por los siguientes obstáculos: (i) categorización inapropiada del CHC entre pacientes con cáncer primario del hígado; (ii) ajuste inadecuado para los efectos de confusión de los factores de riesgo, especialmente diabetes tipo 2; y (iii) clasificación inapropiada de la definición de obesidad entre pacientes con CHC. Confiando en el peso

corporal basal para estimar el índice de masa corporal (IMC) al momento del diagnóstico de CHC, se puede realizar una clasificación inadecuada del paciente a causa de que en su mayor parte el CHC está asociado con ascitis, la que puede afectar el cálculo del IMC y la definición de obesidad.

Enfermedades de la tiroides

Las hormonas tiroideas juegan un rol esencial en la movilización y degradación de lípidos y también en la oxidación de ácidos grasos.⁶⁵ Los pacientes con hipotiroidismo pueden experimentar una ganancia de peso de 15-30%⁶⁴ y resistencia a la insulina,^{65,66} los cuales son factores de riesgo para esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Un estudio⁶⁷ reportó que la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con EHNA fue significativamente más alta con respecto a los controles (15% frente a 7,2% respectivamente; $p=0,001$). Tales hallazgos fueron luego corroborados por Reddy *et al.*,⁶⁸ quienes señalaron la asociación entre hipotiroidismo y CHC entre 54 pacientes con CHC de etiología desconocida y 116 pacientes con CHC relacionados al VHC y el alcohol. El estudio reportó un OR de 6,8 (IC 95%, 1,1-42,1) para el desarrollo de CHC después de realizar ajustes para varios factores de confusión. Hassan *et al.*⁶⁹ publicaron un estudio caso-control en el que reportan una asociación positiva entre hipotiroidismo y CHC entre mujeres.

Colelitiasis

La prevalencia de litiasis de vesícula biliar en pacientes con cirrosis es significativamente más alta con respecto a la población general.^{70,71} Un estudio reportó una asociación significativa entre litiasis de vesícula biliar y CHC; la OR estimada (CI 95%) fue de 14,75 (13,14-16,56).⁷² No obstante, resulta difícil demostrar la asociación entre litiasis de vesícula biliar y CHC en estudios epidemiológicos debido a un sesgo en la recordación

entre los pacientes con CHC y también por la subsecuente colecistectomía realizada con la resección hepática en pacientes con CHC. Por consiguiente, no está claro si la colelitiasis es un factor de riesgo para CHC o una consecuencia de las enfermedades hepáticas crónicas subyacentes en pacientes con CHC.

FACTORES DIETÉTICOS

La mayoría de la evidencia epidemiológica sobre dieta y cáncer de hígado se basa en estudios de caso-control y análisis retrospectivos. Este tipo de evaluación está sujeta a los sesgos de recordación debido al hecho de que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o con cirrosis pueden cambiar su dieta después de haber sido diagnosticados con alguna enfermedad hepática. Un ejemplo de la asociación entre dieta y CHC es la reducción de riesgo de CHC (25-75%) entre los consumidores de café que beben dos a cuatro tazas de café por día comparados con los no consumidores de café.⁷³⁻⁷⁵ La reducción del riesgo de CHC fue también observada con la ingesta de huevos, leche, yogur, vegetales, carne blanca y frutas.⁷⁶ Asimismo, la ingesta de antioxidantes, especialmente selenio y ácido retinoico, demostró un efecto protector frente al desarrollo de CHC en pacientes portadores del VHB y fumadores.⁷⁷

FACTORES GENÉTICOS

Entre los factores de riesgo genético para CHC se ha reportado la agregación familiar de cáncer de hígado. Sin embargo, la mayoría de estos estudios fueron realizados entre asiáticos, particularmente en la China.⁷⁸⁻⁸² Dada la alta prevalencia de la infección crónica por el VHB y debido a que la transmisión vertical del VHB es la mayor fuente de transmisión viral entre los asiáticos, la asociación reportada entre una historia familiar de cáncer de hígado y el CHC puede ser explicada por el agrupamiento de la infección por el VHB entre los miembros de la misma familia.⁸³

Por último, entre las enfermedades hereditarias y su potencial relación con el CHC están la hemocromatosis hereditaria y la deficiencia de alfa 1-antitripsina. Existe una creciente evidencia de que incluso con cantidades ligeramente incrementadas de depósito de hierro en el hígado se puede originar daño hepático, en especial cuando se combina con otros factores hepatotóxicos como el consumo de alcohol y las hepatitis crónicas virales. El hierro aumenta la patogenicidad de los microorganismos, afectando adversamente la función de los macrófagos y los linfocitos y aumentando los mecanismos fibrogénicos.^{84,85} En cuanto a la deficiencia de alfa 1-antitripsina, su variante genotípica más común, la PiZZ (estadio homocitótico), está frecuentemente asociada con cirrosis hepática y cáncer hepático.⁸⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
3. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol* 2005;23:2892-9.
4. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27:1485-91.
5. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:3-23.
6. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
7. Bustíos C, Díaz J, Román R, Dávalos M, Zumaeta E. Características clínico-epidemiológicas del carcinoma hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM EsSalud. *Rev Gastroenterol Peru* 2009;29(1):17-23.
8. Ruiz E, Almonte M, Pizarro M, et al. Infección con virus de la hepatitis B y hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: estudios de casos y controles. *Rev Gastroenterol Peru* 1998;18(3):199-212.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. *Hepatitis Viruses* 1994;59:182-221.
10. Kew MC, Welschinger R, Viana R Occult hepatitis B virus infection in Southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1426-30.
11. Zanetti AR, Van DP, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine* 2008;26:6266-73.
12. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575-83.
13. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267-80.
14. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005;23:2409-23.
15. Alexopoulou A, Dourakis SP. Genetic heterogeneity of hepatitis viruses and its clinical significance. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:47-55.
16. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451-5.
17. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
18. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):8-17.
19. Donato F, Boffeta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B y C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-54.
20. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von OJ, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34:809-16.
21. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995;21:570-83.

22. Dusheiko G, Schomilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994;19:13-18.
23. Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Brechot C. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1995;122:161-8.
24. Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Bruno S, Rossi S, et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995;21:285-90.
25. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, et al. HCV-associated liver cancer without cirrosis. *Lancet* 1995;345:413-5.
26. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(4):437-45.
27. Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust* 1992;156:413-6.
28. Brechot C, Nalpas B, Feitelson MA. Interactions between alcohol and hepatitis viruses in the liver. *Clin Lab Med* 1996;16:273-87.
29. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MN. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S87-S96.
30. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, El-Deeb AS, Glover KY, Nguyen NT, et al. Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123:1883-91.
31. Mancinelli R, Binetti R, Ceccanti M. Woman, alcohol and environment: emerging risks for health. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:246-53.
32. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth ME. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol Alcohol* 1999;34:894-902.
33. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Naito M, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:1115-20.
34. Paronetto F. Immunologic reactions in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:183-95.
35. Altamirano J, Battaller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010; 59(9):1159-62.
36. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:155-64.
37. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog risks Hum* 2004;83:161-76.
38. Franceschi S, Montella M, Polesel J, La VC, Crispo A, Dal ML, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:683-9.
39. Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol* 2000;151:131-9.
40. Ueno Y. The toxicology of mycotoxins. *Crit Rev Toxicol* 1985;14:99-132.
41. Bulatao-Jayme J, Almero EM, Castro MC, Jardeleza MT, Salamat LA. A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol* 1982;11:112-9.
42. Yeh FS, Yu MC, Mo CC, Luo S, Tong MJ, Henderson BE. Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. *Cancer Res* 1989;49:2506-9.
43. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47:506-13.
44. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy-long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-32.
45. Fernández E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E. La VC hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408-12.
46. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to

- cáncer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:220-229
47. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-80.
 48. Bell DS, Allbright E. The multifaceted associations of hepatobiliary disease and diabetes. *Endocr Pract* 2007;13:300-12.
 49. Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, Dalpiaz A. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:946-56.
 50. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76.
 51. Dávila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533-9.
 52. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008;47:1856-62.
 53. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004;101:1009-17.
 54. Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1820-6.
 55. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
 56. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
 57. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.
 58. Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, Sakurai M, Takata Y, Arai K, et al. Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1939-46.
 59. Ikeda Y, Shimada M, Hasegawa H, Gion T, Kajiyama K, Shirabe K, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection. *Hepatology* 1998;27:1567-71.
 60. Dellon ES, Shaheen NJ. Diabetes and hepatocellular carcinoma: associations, biologic plausibility, and clinical implications. *Gastroenterology* 2005;129:1132-4.
 61. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2006;290:G852-G858.
 62. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-8.
 63. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S109-S112.
 64. Krotkiewski M. Thyroid hormones and treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S116-S119.
 65. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest* 1997;27:475-83.
 66. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulina resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
 67. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-5.
 68. Reddy A, Dash C, Leerapun A, Mettler TA, Stadheim LM, Lazaridis KN, et al. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:118-23.
 69. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Dávila M, Abdalla EK, et al. Duration of diabetes and type of diabetes treatment, increase the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:1938-46.

70. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999;159:49-52.
71. Conte D, Barisani D, Mandelli C, Bodini P, Borzio M, Pistoro S, et al. Cholelithiasis in cirrhosis: analysis de 500 casos. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1629-32.
72. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009;49:116-23.
73. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 2002;87:956-9.
74. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its etiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-34.
75. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007;98:214-8.
76. Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal ML, Crispo A, Tommasi LG, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: a multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2006;119:2916-21.
77. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:1301-5.
78. Demir G, Belentepe S, Ozguroglu M, Celik AF, Sayhan N, et al. Simultaneous presentation of hepatocellular carcinoma in identical twin brothers. *Med Oncol* 2002;19:113-6.
79. Cai RL, Meng W, Lu HY, Lin WY, Jiang F, Shen FM Segregation analysis of hepatocellular carcinoma in a moderately high-incidence area of East China. *World J Gastroenterol* 2003;9:2428-32.
80. Zhang JY, Wang X, Han SG, Zhuang H. A case-control study of risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:947-51.
81. Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999;30:379-83.
82. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-64.
83. Chen CH, Huang GT, Lee HS, Yang PM, Chen DS, Sheu JC. Clinical impact of screening first-degree relatives of patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:236-9.
84. Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E. Role of iron in bacterial infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1978;80:1-35.
85. Bullen JJ, Ward CG, Rogers HJ. The critical role of iron in some clinical infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:613-7.
86. Eriksson S, Carlson J, Vélez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:736-9.

↳ SANTIAGO MESTANZA VÁSQUEZ



Tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular: resección y trasplante

JAVIER TARGARONA M., GILBERT ROMÁN H., GUILLERMO COAYLLA C. ◀

EL HEPATOCARCINOMA es el tumor más frecuente en el hígado. Se estima en un millón el número de casos nuevos por año en el mundo.¹

No contamos con datos publicados sobre cambios en la incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) en Latinoamérica, pero se considera que esta es baja,² lo que se relaciona con una baja prevalencia de portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) en la mayoría de sus países.³ En el Perú se ha observado la presencia de hepatitis B en 63% de 136 pacientes con CHC.⁴

Hasta la fecha no existe información fiable sobre el comportamiento de estos tumores, en particular de su capacidad de crecimiento. Sin embargo, se ha podido estudiar el tiempo de duplicación tumoral, que varía según las características histológicas de cada tumor (1-19 meses, aunque se estima que la media es de alrededor de 6 meses). Aproximadamente un tercio de los hepatocarcinomas pequeños presentan un crecimiento rápido (tiempo de duplicación tumoral de 60 días), por lo que tardarían 3-4 meses en exceder los 5 cm.^{1,3,5}

El tratamiento curativo del hepatocarcinoma es la exéresis quirúrgica radical mediante resección o trasplante. Desafortunadamente,

el hepatocarcinoma tiene una baja tasa de resección (20%), por lo que el trasplante es una alternativa viable que ofrece muy buenos resultados para aquellos pacientes que cumplen ciertos criterios y que no son candidatos para una resección hepática.

ESTADIAJE: CARACTERÍSTICAS GENERALES^a

El tratamiento quirúrgico en el paciente con hepatocarcinoma debe basarse en su pronóstico, el cual depende del estadio de la enfermedad, la función hepática y el estado general del paciente. Con gran frecuencia esto se torna un proceso complejo, por lo que es muy importante evaluar adecuadamente al paciente para así poder seleccionar bien a aquellos que se van a beneficiar con un tratamiento quirúrgico.

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha designado estadios TNM (tamaño del tumor, compromiso ganglionar y metástasis a distancia) para el cáncer del hígado del siguiente modo (tabla 1):⁶

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

- TX: no puede evaluarse tumor primario.
- T0: no hay prueba de tumor primario.

^a Sobre el tema, consúltense el artículo del Dr. Martín Tagle Arróspide, p. 181.

Tabla 1. Agrupación por estadios del AJCC

Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0
Estadio IIIA	T3, N0, M0
Estadio IIIB	T4, N0, M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

- T1: tumor solitario sin invasión vascular.
- T2: tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples que individualmente no pasen de 5 cm.
- T3: tumores múltiples de más de 5 cm o tumor que implica una rama mayor de la(s) vena(s) portal(es) (derecha o izquierda) o hepática(s). Incluye satélites o metástasis intrahepáticas.
- T4: tumor(es) con infiltración directa de órganos adyacentes además de la vesícula biliar o con perforación del peritoneo visceral.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: no puede evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
- N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis a ganglios linfáticos regionales.

[Nota: Los ganglios linfáticos regionales son los hiliares. En el ligamento hepatoduodenal, los ganglios hepáticos y periportales incluyen los de la vena cava inferior, arteria hepática y vena portal. Cualquier afección de ganglios linfáticos más allá de estos ganglios se considera metástasis a distancia y deberá ser codificada como M1, además del compromiso de los ganglios linfáticos frénicos inferiores.]

Metástasis a distancia (M)

- MX: no puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia.
- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

[Nota: Mayor frecuencia en huesos y pulmones. Los tumores pueden extenderse a través de la cápsula a órganos adyacentes (glándulas suprarrenales, diafragma y colon) o podrían romperse, ocasionando hemorragia aguda y carcinomatosis del peritoneo.]

Estadíaje preoperatorio

De acuerdo con el estadíaje de la AJCC, existen tres categorías para el cáncer primario de hígado: (i) localizado resecable; (ii) localizado no resecable, y (iii) avanzado.

(i) Cáncer de hígado localizado resecable (T1-T2 seleccionados N0, M0)

Se presenta como una masa solitaria en una porción del hígado o un número limitado de tumores confinados en un lóbulo que permiten la posibilidad de remoción quirúrgica completa del tumor con un margen de hígado normal. Idealmente, un espécimen resecado deberá contener un margen mínimo de 1 cm de hígado normal.

Es importante señalar que el 80% de los hepatocarcinomas se desarrolla sobre hígados cirróticos, razón por la cual la función hepática es un factor clave al planear una cirugía. Sin embargo, en pacientes no cirróticos no resulta tan crucial ya que estos toleran mucho mejor las resecciones extendidas. Además, el remanente hepático residual en un hígado no cirrótico presenta una menor tasa de recurrencia, y en caso que esta se presente, se puede ofrecer al paciente realizar otra resección. La supervivencia a 5 años en estos pacientes luego de la resección puede exceder el 50%.

(ii) Cáncer de hígado localizado no resecable (T1, T2, T3 y T4 seleccionados; N0, M0)

El cáncer del hígado localizado no resecable parece estar limitado al hígado, pero la resección quirúrgica de todo el tumor no es apropiada debido a la ubicación o condiciones

médicas concomitantes (cirrosis). Estos pacientes pueden ser tomados en cuenta para trasplante de hígado.⁷⁻¹⁰ Las opciones podrían incluir la inyección de etanol percutánea o la ablación por radiofrecuencia o la quimioembolización^b.¹¹

(iii) *Cáncer de hígado avanzado (cualquier T, N1 o M1)*

Se denomina cáncer de hígado avanzado cuando se encuentra una neoplasia en ambos lóbulos del hígado o la presencia de metástasis a distancia. La mediana de supervivencia es de 2 a 4 meses.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Debido a la posibilidad de efectuar una resección hepática amplia en aquellos pacientes con CHC, es muy importante evaluar la función del hígado a fin de poder estimar qué pacientes podrían desarrollar falla hepática posresección.

El puntaje de Child-Pugh es la medida más usada para evaluar la función hepática antes de efectuar una cirugía resectiva de hígado. Fue desarrollado para predecir el riesgo que corrían los pacientes cirróticos que eran operados por presentar hipertensión portal.¹² Es importante subrayar que los pacientes con puntaje de Child B o C son malos candidatos para una resección hepática.

Existen otros métodos para evaluar la función hepática en el preoperatorio, utilizados sobre todo en países asiáticos: el test de monoetilglicinexilidina, el test de tasa de depuración de verde de indiocianina y el test que evalúa la capacidad de eliminación de galactosa. Imamura *et al.*^{12A} reportan 0% de mortalidad posoperatoria en una serie de 1056

hepatectomías utilizando la tasa de depuración de verde de indiocianina. En general, es posible realizar una resección mayor segura en un paciente cirrótico si presenta una depuración de verde de indiocianina del 10 a 20%.¹³

Biopsia preoperatoria

La confirmación histológica del diagnóstico de una lesión sólida hepática mediante biopsia o citología es una práctica que se ha ido abandonando progresivamente en los algoritmos y protocolos para el diagnóstico del hepatocarcinoma. Ello porque las imágenes permiten, en la mayoría de los casos, una certeza diagnóstica muy alta. Las biopsias se emplean en pacientes con lesión irresecable. En estos casos la confirmación histológica sí es factible y es un requisito importante para tratamientos complementarios.

Las complicaciones más frecuentes de la biopsia tumoral son la hemorragia y la diseminación del tumor en el tracto de la aguja de punción. La caracterización histológica del tumor (bien o mal diferenciado) tiene importancia pronóstica.

TRATAMIENTO CURATIVO

El tratamiento curativo del hepatocarcinoma se puede indicar en pacientes adecuadamente seleccionados. Luego de los buenos resultados obtenidos por las series orientales, el tratamiento estándar curativo del hepatocarcinoma es la resección hepática parcial.¹⁴⁻¹⁶

Es muy importante evaluar a los pacientes que van a ser sometidos a una resección "curativa". Si esta es realizada correctamente, la mortalidad operatoria puede ser tan baja como 5%. No obstante, a pesar de los programas de detección precoz, la tasa de candidatos a resección sigue siendo inferior al 10%.¹⁷

En la tabla 2 se aprecian algunos resultados globales de la resección frente al trasplante en hepatocarcinomas pequeños, los que

b Sobre el tema, consúltese el artículo de los doctores Fernanda Branco, Angelo Alves de Mattos, Eiji Suwa y Henrique Werlang, p. 198.

Tabla 2. Resultados globales de los hepatocarcinomas pequeños tratados mediante resección o trasplante

	Resección	Trasplante
Resecabilidad	<5%	>10%
Mortalidad posoperatoria	<5%	<10%
Supervivencia a 6 años	30-50%	60-80%
Recurrencia a 5 años	70-100%	10-15%
Retiro de la lista de espera	--	15-30%

deben tenerse en cuenta para la elección del tratamiento. En la figura 1 está representada una propuesta de esquema de tratamiento para estos tumores seleccionados.

Entre las opciones para un tratamiento “curativo” del hepatocarcinoma se cuenta con la resección hepática y el trasplante hepático.

Resección hepática

La cirugía para resecar el segmento hepático comprometido por el tumor se denomina hepatectomía “curativa”, y es la terapia de elección en los pacientes que presentan una buena función hepática. Desafortunadamente, solo un pequeño grupo de pacientes con

hepatocarcinoma son considerados buenos candidatos para una resección luego de la estratificación preoperatoria.

La hepatectomía “curativa” supone que el tumor se encuentra confinado al hígado y que luego de la resección hepática con márgenes adecuados permite dejar una porción de hígado suficiente para mantener una función hepática aceptable en el posoperatorio. El concepto *buena función hepática* implica tener una clasificación Child-Pugh A con valores de bilirrubina normales y sin hipertensión portal.¹⁷⁻¹⁹

Las contraindicaciones para realizar una cirugía resectiva son: enfermedad extra hepática, tumores múltiples o bilobares que hagan imposible su resección completa, infiltración de la vena porta, vena cava inferior y la arteria hepática. Una pobre función hepática (Child B o C) asociada a hipertensión portal en pacientes cirróticos también contraindica una resección.

La recurrencia tumoral es un riesgo persistente luego de una hepatectomía por hepatocarcinoma en pacientes con o sin cirrosis. La invasión microvascular y los nódulos satélites

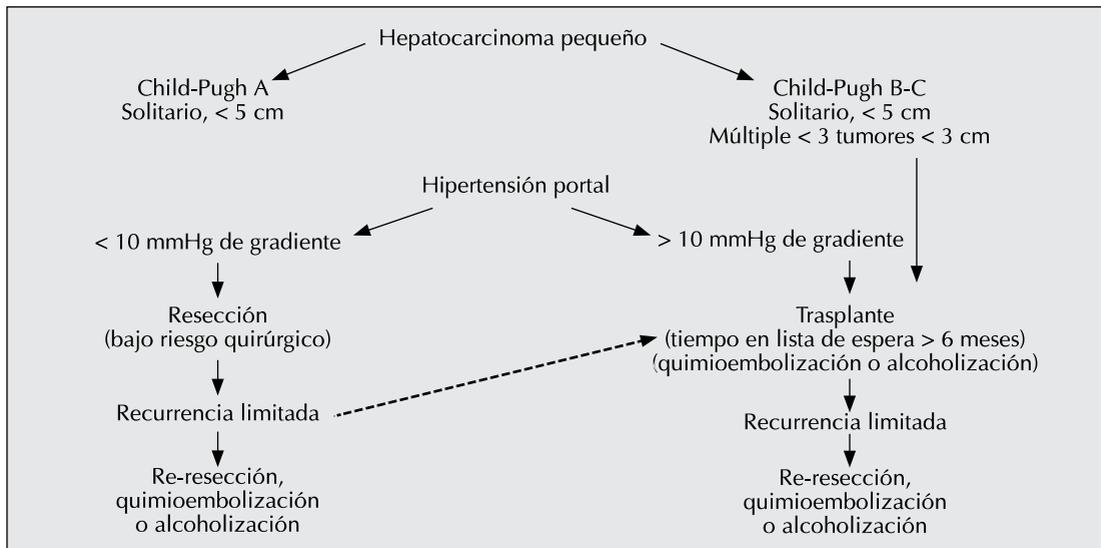


Figura 1. Propuesta de esquema de tratamiento para tumores seleccionados

Tabla 3. Ventajas y limitaciones de la resección y el trasplante como tratamientos primarios del hepatocarcinoma

	Ventajas	Desventajas
Resección	Tratamiento inmediato. Aceptable supervivencia a largo plazo. Baja mortalidad <5%.	Baja tasa de reseccabilidad <10%. Alta recurrencia (70%). No trata la cirrosis. Difícil estadificación preoperatoria.
Trasplante	Trata simultáneamente hepatocarcinoma y cirrosis. Alta supervivencia a largo plazo. Baja recidiva.	Escasez de órganos y largo tiempo en lista de espera. Mortalidad inmediata 10%. Recidiva de la enfermedad primaria. Alto costo.

son los factores predisponentes más importantes para una recidiva, sugiriendo que en la mayoría de los casos esta es causada por diseminación intrahepática. El tratamiento quirúrgico de la recurrencia es controversial, pudiéndose realizar en los casos en que sea posible una nueva hepatectomía.^{20,21}

Trasplante hepático

El trasplante hepático es una excelente opción para aquellos pacientes con hepatocarcinoma no metastásico que cumplen los criterios para trasplante y también ciertas condiciones con respecto al tamaño del tumor.

Existen criterios aceptados para valorar el número y el tamaño de los tumores en el hígado en un paciente que tiene indicación de trasplante hepático. La clasificación utilizada es la de Milán, cuyos criterios son: (i) una lesión de menos de 5 cm de diámetro; (ii) no más de tres lesiones, cada una menor de 3 cm de diámetro.

Cuando estos criterios se cumplen, la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático es comparable a la de los pacientes trasplantados sin hepatocarcinoma. El problema más importante en esta terapia es que los tiempos de espera son muy largos, de hasta de un año o más, período en el cual el tumor va a seguir creciendo y exceder lo permitido por estos criterios, convirtiéndose en un paciente con hepatocarcinoma no apto para trasplante.

En los pacientes que están en lista de espera puede utilizarse terapias llamadas “puente” como la quimioembolización, para “asegurar” que el estadio no varíe al momento de la evaluación previa al trasplante.²²⁻²⁵

Comparar estos dos tipos de opciones de tratamiento quirúrgico no es siempre posible ya que las indicaciones son distintas; sin embargo, es importante conocer las ventajas y desventajas de cada una de ellas, descritas en la tabla 3.

Es importante destacar que la cirrosis Child B o C podría constituir una contraindicación para la resección hepática mayor, pero podría ser una indicación para realizar un trasplante hepático.²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Sem Liver Dis* 1999;19:271-85.
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
3. Fay OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. *Vaccine* 1990;8(Suppl):S100-S106.
4. Ruiz E, Almonte M MPH, Pizarro R, et al. Hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocarcinoma in Peru: case and control study. *Rev Gastroenterol Peru* 1998;18:199-212.

5. Santoyo J, Suárez, MA, Fernández JL, Jiménez M, Ramírez C, Pérez Daga A, Bondía JA, De la Fuente A. Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma en el paciente cirrótico: ¿resección o trasplante? *Cir Esp* 2001; 70:42-7.
6. Liver (including intrahepatic bile ducts). En: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6.^a ed. Nueva York, NY: Springer; 2002, p. 131-8.
7. Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, et al. Extended hepatic resection and outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10(4):259-64.
8. Karl RC, Choi J, Yeatman TJ, et al. Role of computed tomographic arterial portography and intraoperative ultrasound in the evaluation of patients for resectability of hepatic lesions. *J Gastrointest Surg* 1997; 1(2):152-8.
9. Starzl TE, Koep LJ, Weil R 3.^o, et al. Right trisegmentectomy for hepatic neoplasms. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150(2):208-14.
10. Nagorney DM, Van Heerden JA, Ilstrup DM, et al. Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. *Surgery* 1989;106(4):740-8; discussion 748-9.
11. MacIntosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174(3): 245-54.
12. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG, editor. The liver and portal hypertension. Philadelphia, PA: Saunders; 1964. p. 50-64.
- 12A. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-206.
13. Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Hepatocellular carcinoma current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011;253(3):453-69.
14. Tang ZY, Yu Y, Zhou X, Ma Z, Yang R, Lu J, et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 144 cases. *Cancer* 1989;64:536-41.
15. Nagasue N, Kohno H, Chang Y, Taniura H, Yamanoi A, Uchida M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of a 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg* 1993;217:375-84.
16. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki H, Ozaqui H, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:1219-22.
17. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-8.
18. Kawano Y, Sasaki A, Kai S, et al. Short- and long-term outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with concomitant esophageal varices in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1670-6.
19. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250:922-8.
20. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998;228:479-90.
21. Regalia E, Fassati LR, Valente U. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepat Bil Pancr Surg* 1998;5:29-34.
22. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Bebasco C, Rafecas A, Xiol X, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997;25:1485-9.
23. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately orwell-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-9.
24. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
25. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233:652-9.

⇐ JAVIER TARGARONA M.

⇐ GILBERT ROMÁN H.

⇐ GUILLERMO COAYLLA C.



Carcinoma hepatocelular: tratamientos percutáneos y quimioembolización

FERNANDA BRANCO, ANGELO ALVES DE MATTOS, EIJI SUWA, HENRIQUE WERLANG ◀

EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) es la sexta neoplasia más común en el mundo, la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis y su incidencia está aumentando en el mundo.^{1,2}

Al evaluar estudios poblacionales de pacientes con CHC³ y comparar la supervivencia entre las décadas de 1980 y 1990, se ha observado una mejoría de 22%. Este aumento se debe a varios factores, entre los cuales cabe poner de relieve el aumento del diagnóstico en estadio precoz y la oferta de terapias curativas en poblaciones mejor seleccionadas.

La importancia del tratamiento se colige del metaanálisis que evalúa la supervivencia de los pacientes con CHC sin tratamiento. La justificación de este estudio se basa en el hecho de que más del 70% de los pacientes con tumores de hígado se estadifica según la clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) en estadio mayor o igual a B, es decir, en estadio intermedio.

En este metaanálisis de treinta estudios controlados y randomizados con 1927 pacientes, pese a la heterogeneidad de los estudios, se ha observado una supervivencia a un año de 17,5%. En los pacientes BCLC estadios B y C (estadios avanzados) la supervivencia ha sido de 34%, relacionada con el estado funcional, la presencia de trombosis portal y de ascitis.

En los pacientes con estadio D según la BCLC (estadio terminal), la supervivencia ha sido de 11%. La supervivencia general a 2 años ha sido de 7,3%.⁴

En ese sentido, entendemos la relevancia de realizar un diagnóstico muy precoz (estadio 0) o precoz (estadio A), toda vez que en estos casos es posible ofrecer al paciente un tratamiento curativo.

Se estima que solo en el 20-30% de los casos de tumores de hígado que llegan a los centros especializados se puede ofrecer algún tipo de terapia curativa, a saber: cirugía de resección (CR), trasplante ortotópico de hígado (TOH) y terapia ablativa percutánea. Esto ocurre porque el diagnóstico se hace en una fase avanzada del tumor. En un intento de cambiar ese escenario, se recomienda que todos los pacientes con cirrosis hepática entren en programas de vigilancia con ultrasonido abdominal cada seis meses, porque de esa manera el diagnóstico se puede hacer en una etapa temprana, cuando hay opciones de tratamiento curativo, lo que posiblemente se refleja en el aumento de la supervivencia de estos pacientes.

Respecto de la clasificación del BCLC,² podemos considerar que en los pacientes en estadio 0, es decir, en estadio muy precoz (tumor con diámetro inferior a 2 cm), la sobrevida a

5 años con cirugía es alrededor de 90%, y si usamos métodos de ablación percutánea, es superior a 70%. Estudios recientes indican que los pacientes tratados con técnicas de ablación tienen sobrevida similar a de la CR. Es importante subrayar que incluso los nódulos con diámetro menor a 2 cm pueden ser divididos en dos categorías: el CHC de tipo nodular con márgenes indistintos y el CHC de tipo nodular. El primer tipo de tumor es bien diferenciado y no presenta invasión vascular o nódulos satélites, sin embargo, alrededor de 80% del tipo nodular es moderadamente diferenciado y puede presentar invasión microvascular (27%) y nódulos satélites (10%), lo que le confiere un peor pronóstico.⁵

En el estadio precoz de clasificación del BCLC (A), la sobrevida a 5 años para terapias curativas es de 50-70%. En el estadio intermedio (B), la sobrevida es de alrededor de 20 meses, y en el estadio avanzado (C), el promedio de sobrevida es de 6 meses.⁶ Para estos casos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del sorafenib.⁷ En el estadio

terminal (D), el promedio de sobrevida es de 3-4 meses.⁶

Esta estrategia de estadiaje y clasificación ha sido actualizada recientemente, manteniéndose sus fundamentos principales.^{8,9} En la figura 1 podemos observar el sistema de estadiaje propuesto por el BCLC y sus respectivas opciones terapéuticas.

La mayoría de los CHC se desarrollan sobre hígados cirróticos. La característica especial del CHC, que lo diferencia de otros tumores, es que su pronóstico no solo depende de factores tumorales sino también de la calidad del hígado sobre el cual se desarrolla.

Una terapia adecuada, especialmente en pacientes con tumores en etapa temprana, requiere una cuidadosa evaluación por un equipo multidisciplinario. Cuando se decide el tratamiento, es fundamental tener en cuenta los riesgos y las características de los tratamientos disponibles en un hígado con cirrosis.

No hace falta resaltar el papel fundamental del TOH en el tratamiento de esta neoplasia.

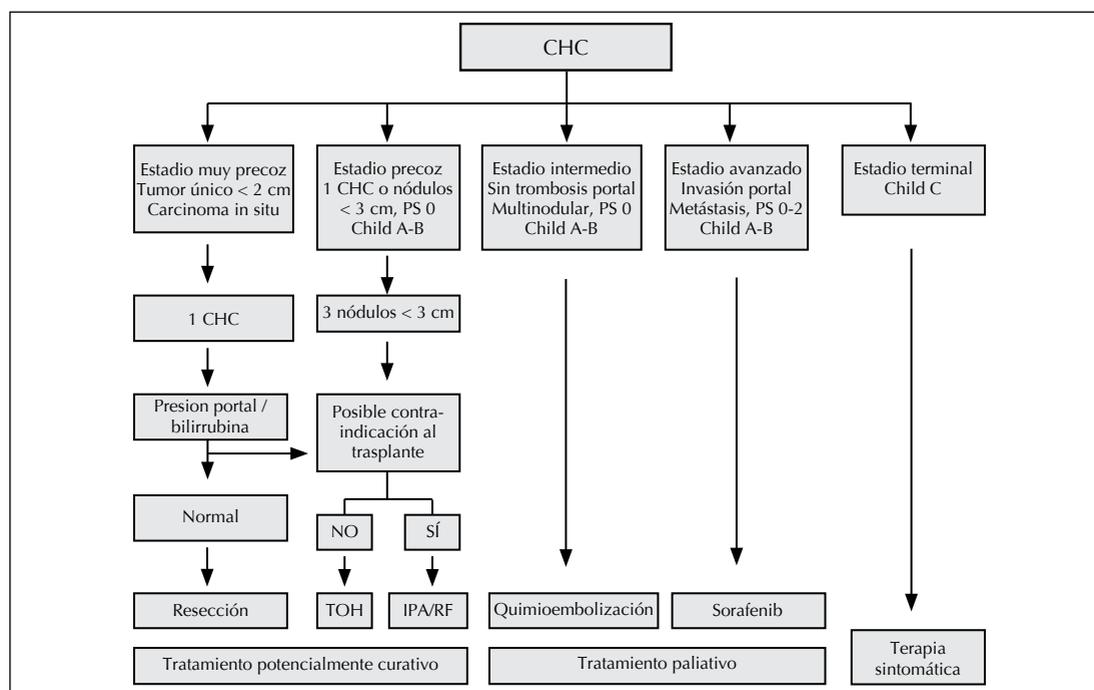


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento propuesto por el BCLC

Tras la introducción del criterio MELD en la asignación de órganos, el CHC es una de las principales causas del TOH, y cuando se siguen los criterios de Milán, los resultados son extremadamente satisfactorios. Sin embargo, la falta de donantes hace que esta sea una terapia que no incluye a todos los pacientes que la necesitan.¹⁰

La tasa de resección permanece baja en pacientes cirróticos debido a las contraindicaciones impuestas principalmente por la insuficiencia hepática y el avanzado estadio tumoral. En nuestra experiencia, el tratamiento curativo quirúrgico puede ser ofrecido solo a 21% de los 109 pacientes evaluados, aunque 40% perteneciera a la clasificación BCLC A, lo que podría indicar una buena reserva funcional hepática.¹¹

Por otro lado, cuando la selección de los candidatos al tratamiento quirúrgico no es adecuada, la mortalidad es mayor, lo que también se pudo constatar en nuestro servicio.¹²

Los pacientes con tumores menores de 3 cm pueden ser tratados de forma curativa con técnicas ablativas percutáneas, con tasas de supervivencia superiores a 60% en 5 años, similares a las de la resección quirúrgica, pero con menor morbilidad puesto que son terapias menos invasivas. Una ventaja adicional sería la reducción de la estancia hospitalaria.¹³ Por otra parte, se puede realizar

la quimioembolización (TACE por sus siglas en inglés) como tratamiento paliativo de primera línea en pacientes con CHC de tamaño grande o multifocal, sin invasión vascular y sin compromiso extrahepático.^{9,14}

En este artículo nos ocuparemos de las terapias ablativas percutáneas y de la TACE.

TERAPIA ABLATIVA PERCUTÁNEA

El objetivo de las técnicas ablativas utilizadas para el tratamiento del CHC de pequeño tamaño en los pacientes cirróticos es obtener la necrosis completa del tumor con mínima repercusión en la función hepática y, por lo tanto, tienen buena tolerancia. Las indicaciones, complicaciones y efectos en la supervivencia de las terapias ablativas percutáneas son bien conocidos en la actualidad.¹⁴

Los tratamientos percutáneos pueden ser guiados por ultrasonido (US), tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). El procedimiento de imágenes elegido depende de la técnica que mejor visualiza el tumor, de la preferencia del operador y de la disponibilidad local de equipos específicos. Sin embargo, en la mayoría de los casos el tratamiento ablativo se hace bajo control ecográfico.

El seguimiento continuo del desplazamiento de la aguja y el efecto de la difusión del



Figura 2. CHC prealcoholización



Figura 3. Zona ecogénica posalcoholización

alcohol (figuras 2 y 3) o de los cambios de cavitación en el tejido en el caso de la radiofrecuencia (RF), hace que el US sea la técnica de elección.

Inyección percutánea de alcohol (IPA)

La técnica de IPA consiste en la punción del tumor guiada por US y la inyección de alcohol etílico en cantidades variables entre 1 y 8 ml en cada sesión. Se usa agujas de calibre 21-22 gauge y 15-20 cm de largo. La IPA produce necrosis local del tumor como resultado de la deshidratación celular, la desnaturalización proteica y la oclusión química de pequeños vasos que nutren el nódulo tumoral.

El protocolo de tratamiento varía de acuerdo con la experiencia del centro. La técnica de baja dosis en varias sesiones (técnica convencional) se realiza con un volumen de 2-3 ml por sesión en aproximadamente 5 sesiones. Algunos centros calculan el volumen necesario a ser inyectado en función del tamaño de la lesión utilizando la siguiente fórmula: $V = 4/3\pi(r+0,5)^3$,^{15,16} donde V es el volumen de alcohol en mililitros y R es el diámetro del nódulo en centímetros. La adición de 0,5 en el diámetro se hace para alcanzar la necrosis de un halo de tejido no tumoral alrededor de la lesión. La dosis total se debe dividir en cantidades tolerables para el paciente en cada sesión.¹⁶ Los mejores resultados se obtienen en CHC menores de 3 cm, con respuesta completa inicial de 80% de los casos. La sobrevida a los 3 años supera el 50% y se ha demostrado que la respuesta inicial al tratamiento es un factor predictivo independiente de mejor sobrevida.¹⁷ Sin embargo, la cantidad de alcohol necesaria para obtener la necrosis total del tumor no solo depende del diámetro máximo del nódulo sino de otros factores como la consistencia, la presencia de tabiques y la vascularización del tumor. La estructura vascular del CHC facilita la difusión del alcohol y el hecho de que al ser inyectado este lleve microburbujas de aire en suspensión, hace que su difusión sea visible por US como puntos hiperecogénicos que se

distribuyen por la totalidad de la lesión hasta convertirla toda en una zona intensamente hiperecogénica. La presencia de tabiques dentro del tumor impide la propagación del alcohol por todos los segmentos del nódulo. En ese caso, se requiere varias sesiones de tratamiento para lograr la necrosis completa de la lesión.

Las principales ventajas de la IPA son su bajo costo y bajas tasas de complicaciones.

Actualmente, la IPA está siendo reemplazada por técnicas nuevas y más eficaces de ablación térmica como la radiofrecuencia (RF). Sin embargo, a pesar de que las guías de tratamiento actuales ya no la contemplan como una alternativa de tratamiento curativo, creemos que este método sigue siendo importante en grupos seleccionados de pacientes. En los casos de tumores iniciales (<3 cm) y cuando la ubicación del tumor no es propicia para el tratamiento con RF, puede considerarse la IPA.^{16,18,19}

Los nódulos de menos de 2 cm requieren un análisis especial. En estos casos, la IPA ha demostrado una eficacia similar con respuesta completa comparable a la de la RF pero con un menor costo, y se podría tener en cuenta como opción terapéutica en aquellos países donde la técnica no se extiende por el alto costo de las agujas empleadas.²⁰⁻²⁵ En lesiones mayores de 2 cm, la IPA solo estará indicada para pacientes en los que la RF conlleve excesivo riesgo. En lesiones mayores de 3 cm, la eficacia de la IPA disminuye en forma considerable.¹⁵ En tumores de más de 5 cm de diámetro, el tratamiento con IPA puede ser complementario a la terapia con TACE.²⁴

El potencial de evolución de la enfermedad en aquellos pacientes con CHC que esperan un TOH hace que progresivamente se indiquen terapias percutáneas en un intento de frenar el crecimiento del tumor y, por lo tanto, de reducir el riesgo de excluirlos de este enfoque terapéutico.²⁵ Cuando evaluamos a 62 pacientes con lesiones únicas menores 5 cm o 3 lesiones menores de 3 cm tratados

con IPA mientras estaban en lista de espera, verificamos un menor número de abandonos en el grupo tratado en comparación con 35 pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento (8,5% frente a 4,8%); sin embargo, la diferencia no fue significativa.²⁶ En ningún caso se produjeron complicaciones mayores o siembra en el trayecto de la aguja. Esta última es reportada en 0,01 a 1,9%.¹⁵

La IPA está contraindicada en pacientes con alteración importante de la coagulación (menos de 50.000 plaquetas/ml o una tasa de protrombina inferior a 50%), dilatación de la vía biliar por el riesgo de coleperitoneo y Child C con contraindicación al trasplante, y cuando la supervivencia esperable por la hepatopatía es inferior a la correspondiente a la historia natural del tumor.

La inyección de pequeñas cantidades de alcohol a la vena porta es relativamente frecuente; por eso, identificar trombos parciales no suele tener repercusión clínica, excepto si se malinterpretan como infiltración tumoral. Si el alcohol pasa a la vía biliar, puede ocasionar colangitis química con estenosis secundaria.

La mortalidad por el método se estima en 0,003% y la morbilidad en alrededor de 2,5%.¹⁵

Radiofrecuencia (RF)

La técnica de RF se basa en la introducción de un electrodo en el interior del tumor que produce ondas electromagnéticas en una corriente alterna, lo que agita los iones de las células de la vecindad generando calor y, finalmente, destruye las células por hipertermia. La capacidad de penetración de las ondas en el tejido dependerá de la potencia del equipo y de la impedancia del tejido tumoral.²⁷

La RF se realiza con sedoanalgesia y en algunos centros con anestesia general con monitorización cardíaca, de presión y oxímetro. El US es el método ideal para el acompañamiento en tiempo real de la destrucción del tejido tumoral. Durante 60 minutos luego

de finalizar la ablación se ve una zona hiperecogénica transitoria en el nódulo mismo y las zonas vecinas que se puede utilizar como una guía para medir el grado de destrucción del tejido tumoral.

Recientemente se ha publicado una guía que estandariza la terminología utilizada por los centros que realizan el procedimiento y brinda las orientaciones para la optimización de la técnica de RF.²⁷

Debe evitarse el tratamiento con RF de lesiones superficiales adyacentes al tracto gastrointestinal debido al riesgo de injuria térmica y de perforación de las asas intestinales o de la pared gástrica. La termoablación en lesiones ubicadas en el hilio hepático aumenta el riesgo de lesiones en el tracto biliar, y cerca de la vesícula biliar, de colecistitis iatrogénica. Los nódulos cercanos a los vasos de mayor calibre pueden ser tratados con RF dado que el flujo sanguíneo protege la pared del vaso de la perforación; sin embargo, debido a la pérdida de calor en esta región, la probabilidad de necrosis completa de la lesión puede reducirse en 50%.^{27,28}

Los nódulos menores de 2 cm que no están ubicados en regiones subscapulares o próximas a vasos de gran calibre son ideales para el tratamiento con RF, siendo considerada la técnica estándar de ablación por muchos centros,^{21,29,30} aunque no hay consenso ya que algunos creen que la IPA tiene resultados similares en tumores pequeños.¹⁵

Seis estudios controlados y randomizados en pacientes con tumores en estadio inicial han demostrado mayores tasas de respuesta completa y menos sesiones de tratamiento a favor de la RF en comparación con la IPA.^{18,19,31-34}

La eficacia del tratamiento con RF para tumores mayores de 3 cm es reducida. Se está proponiendo el uso de agujas especiales que producen mayor área de necrosis para pacientes con tumores entre 3 y 4 cm.³⁵ Los CHC entre 3 y 5 cm de diámetro pueden beneficiarse del tratamiento combinado de RF y TACE.^{36,37} La terapia combinada de TACE

seguida por RF no ha demostrado beneficio comparada con la RF sola en pacientes con tumores menores de 3 cm.³⁸

Estudios recientes³⁹⁻⁴⁴ sobre resultados a largo plazo de la ablación por RF en pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A) y CHC demuestran respuesta completa superior a 90% y supervivencia de 5 años tan alta como 51-64%, y puede llegar a 76% en los pacientes que cumplen los criterios del BCLC para resección quirúrgica.

Por lo tanto, una pregunta abierta es si la ablación por RF puede reemplazar la resección quirúrgica como tratamiento de primera línea en pacientes con CHC en estadio inicial.

Cho *et al.*,⁴⁵ mediante un análisis de Markov, llegaron a la conclusión de que la ablación con RF y la resección hepática deben ser consideradas igualmente efectivas para el tratamiento de pacientes con CHC menor de 2 cm, y proponen el tratamiento inicial con RF y, en los casos de falla en la respuesta inicial, proceder a la resección quirúrgica.

Hay estudios que comparan la RF con la cirugía pero su diseño metodológico es discutible, lo que impide una posición definida sobre la mejor técnica a ser ofrecida a estos pacientes.⁴⁴

Uno de los factores que es preciso considerar cuando se indica el tratamiento con RF en lugar de la resección, es que la técnica de ablación produce necrosis del tejido tumoral y del tejido peritumoral, no siendo posible evaluar la presencia de nódulos satélites o la invasión microvascular, conocidos factores de mal pronóstico con mayor probabilidad de recurrencia del tumor.²¹ Con respecto a la recurrencia, cabe señalar que los estudios publicados reportan que esta se va de 2 a 40%.^{44,46,47}

Entendemos que en los casos de tumores mayores de 3 cm la cirugía es la mejor alternativa terapéutica.⁴⁸

En otro escenario, la RF se puede utilizar como una alternativa de tratamiento para

los casos de recurrencia tumoral después de la resección quirúrgica.⁴⁹ Un tratamiento alternativo sería la combinación de TACE seguido por RF, que, según demostraron Peng *et al.*⁵⁰ en un reciente estudio controlado randomizado, es más eficaz en el tratamiento de la recurrencia del CHC comparado con la RF sola.

La incidencia de complicaciones es superior con la RF comparada con la PEI, ya que se utilizan agujas más gruesas.^{9,46}

Las complicaciones mayores alcanzan 8% y la mortalidad 0,5%.⁴⁵ Las complicaciones más vistas son la hemorragia intraperitoneal, la descompensación hepática, la trombosis de la vena porta, el absceso hepático, la perforación intestinal, el neumotórax y la estenosis de los ductos biliares.^{29,51} La siembra del tumor en el trayecto de la aguja está asociada a lesiones muy superficiales, a la realización de múltiples punciones y a tumores con bajo grado de diferenciación.⁵² En un estudio reciente, durante los 36 meses de seguimiento la siembra fue diagnosticada en 5,1% de los casos, lo que aumenta hasta 8,4% en los cinco años posteriores al tratamiento.^{53K} Sin embargo, un estudio realizado en Italia reportó una incidencia de 0,5%.⁴¹

Existe un síndrome postablación consistente en dolor local, fiebre menor de 38 °C y sensación de malestar general, sintomatología que debe desaparecer en una semana; de lo contrario, hay que sospechar una complicación.

En los últimos cinco años se han publicado cuatro metaanálisis que comparan los tratamientos percutáneos descritos anteriormente.^{23,54-56} Estos estudios mostraron mejores resultados con la RF en comparación con la IPA en la sobrevida a los 3 años y mejor control local del tumor en pacientes con CHC menores de 3 cm. En el examen de los estudios incluidos en estos metaanálisis se ha encontrado que en los tres de origen asiático³¹⁻³³ hubo un aumento en la supervivencia a favor de la RF, pero más pacientes Child A fueron incluidos en el grupo de la RF, lo

Tabla 1. Ensayos controlados y randomizados que comparan la IPA y la RF

Autor	N.º pacientes	Sobrevida 3 años	P
Lencioni <i>et al.</i> 2003 ¹⁸			
RF	52	81	>0,05
PEI	50	73	
Lin <i>et al.</i> 2004 ³¹			
RF	52	74	0,014
PEI	52	50	
Shiina <i>et al.</i> 2005 ³³			
RF	118	80	0,02
PEI	114	63	
Lin <i>et al.</i> 2005 ³²			
RF	62	74	0,031
PEI	62	51	
Brunello <i>et al.</i> 2008 ³⁴			
RF	70	59	>0,05
PEI	69	57	
Giorgio <i>et al.</i> 2011 ¹⁹			
RF	142	74	>0,05
PEI	143	79	

que puede traducir un sesgo de selección. El único estudio hecho en un país occidental³⁴ no demostró diferencias en la supervivencia a los 4 años en los grupos (tabla 1).

Para corroborar la incertidumbre existente, en el año 2011 Giorgio *et al.*¹⁹ publicaron un estudio prospectivo controlado que no mostró diferencias en la supervivencia a los 5 años entre 285 pacientes con CHC menores de 3 cm tratados con PEI o RF. Creemos que la principal limitación para el uso de la RF, especialmente en América Latina, es el alto costo de las agujas en comparación con el bajo costo del equipo para la IPA.^{19,55}

En cuanto al tratamiento percutáneo de pacientes con CHC, creemos que el paso principal es la selección adecuada de estos, teniendo en cuenta la ubicación y tamaño del tumor y la reserva funcional hepática. Si se indica el tratamiento percutáneo, la utilización de una o otra terapia (RF x PEI) dependerá de la experiencia de cada centro y de la relación costo/beneficio cuando se evalúa el material necesario para el tratamiento previsto.

En la literatura se describen otras técnicas de ablación que utilizan cambios en la temperatura (microondas, láser, crioterapia), sin embargo, no tenemos datos suficientes para su uso en la práctica médica.

QUIMIOEMBOLIZACIÓN (TACE)

En aquellos pacientes a los cuales no se puede ofrecer una técnica terapéutica curativa el tratamiento será paliativo.

En la terapia intraarterial del CHC podríamos utilizar la embolización intraarterial, la quimioembolización, la quimioembolización con microesferas, la quimioinfusión, la radioembolización con microesferas de Ytrio-90 y la inyección intraarterial con 131I lipiodol.⁵⁷

El tratamiento que se utiliza de forma más clásica y que parece ofrecer una mejor perspectiva pronóstica es la TACE. Su uso tiene como base teórica el hecho de que el CHC presenta una vascularización predominantemente arterial, haciendo que la obstrucción arterial aguda [más frecuentemente con el

uso de *gelfoam* (espuma de gel)] se convierta en una opción terapéutica eficaz debido a la necrosis isquémica tumoral producida.

En la TACE, la embolización arterial está asociada a la inyección previa de agentes quimioterápicos en la arteria hepática mezclados con lipiodol, que es retenido en el tejido tumoral de manera selectiva favoreciendo la exposición de las células neoplásicas al agente quimioterapéutico. No se cuenta con estudios prospectivos, controlados y randomizados que evalúen la frecuencia con que se debe realizar el procedimiento, y tampoco hay acuerdo sobre la elección del agente embolizante y/o quimioterápico.²⁹

La indicación de la TACE contempla a los pacientes en estadio intermedio (B) de la clasificación del BCLC, en quienes podemos encontrar tumores únicos de diámetro mayor de 5 cm o tumores multinodulares, siempre que no haya invasión vascular (trombosis de la vena porta) o metástasis fuera del hígado. Se debe prestar atención a la función hepatocelular de estos pacientes. Por regla general, se prefiere realizar el procedimiento en pacientes Child A, aunque no se puede excluir a los Child B con una reserva hepática aún adecuada.^{9,58,59}

Tanto en la encuesta epidemiológica sobre el CHC realizada por la Sociedad Brasileña de Hepatología⁶⁰ como en el estudio prospectivo sobre el tumor realizado en América Latina por la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado,⁶¹ la TACE fue el procedimiento terapéutico más utilizado como tratamiento del CHC.

Los metaanálisis de siete estudios controlados y randomizados con 516 pacientes mostraron un aumento de la supervivencia con la utilización de TACE (20 meses x 16 meses).⁵⁸ En general, se observa una respuesta parcial en 15-55% de los pacientes, y el gran mérito de esta terapia parece ser el retraso en la progresión del tumor y la invasión vascular.⁶²

Cuando se evaluó el impacto del tratamiento en 336 pacientes con CHC no resecable

(BCLC-B) en el período 1999/02 a 2003/06 en la Base de Datos Italiana de Cáncer de Hígado,⁶³ entre estos dos períodos se observó lo siguiente: un aumento en los pacientes tratados con TACE: 62 a 73% ($p < 0,05$); un aumento de los pacientes clasificados como Child A: 64 a 77% ($p < 0,05$); un incremento en el tratamiento propuesto de los pacientes con CHC avanzado: 54 a 69% ($p < 0,05$); y un aumento de la supervivencia de los pacientes en el período 2003/06 ($p < 0,001$).

A pesar de las críticas a la metodología empleada,⁶⁴ es importante subrayar el reciente metaanálisis Cochrane, que concluye que no hay pruebas suficientemente robustas sobre el aumento de la supervivencia con la utilización de la TACE en pacientes con CHC no resecable.⁶⁵

En la TACE, la cateterización debe ser hecha lo más selectivamente posible con el fin de provocar la mínima lesión al tejido subyacente no tumoral. Al evaluar la TACE selectiva/superselectiva comparada con la lobar en la necrosis de tumores con diámetro inferior a 5 cm, Golfieri *et al.*⁶⁶ observaron más necrosis completa en el primer grupo (53,8% frente a 29,8%; $p = 0,013$). Cuando se evaluó la correlación entre necrosis y diámetro tumoral, se observó que esta fue de 59,6% en tumores menores de 2 cm; de 68,4% en aquellos entre 1-3 cm y de 76,2% en los que tenían un diámetro superior a 3 cm.

Esto se atribuyó a la vascularización arterial más abundante en los tumores mayores. Hubo mayor necrosis en los tumores de más de 3 cm con el tratamiento selectivo/superselectivo (91,8% frente a 66,5%). Los autores concluyen que la TACE selectiva/superselectiva debe utilizarse en neoplasias mayores de 3 cm y la ablación percutánea cuando el CHC tenga un diámetro inferior a 3 cm.

Se debe estar alerta a los efectos secundarios del procedimiento. Generalmente, son similares a aquellos inducidos por la quimioterapia sistémica, y la obstrucción arterial causada por la embolización puede estar asociada al

síndrome posembolización. Este último se produce en 50% de los pacientes y se manifiesta por hipertermia y dolor abdominal. El síndrome posembolización es generalmente autolimitado y la intensidad de los síntomas por lo general retrocede en menos de 48 horas.⁶⁷

Un inconveniente importante de la TACE es la alta tasa de recurrencia tumoral, lo que limita la supervivencia de estos pacientes.¹⁴ Incluso en pacientes que responden inicialmente al tratamiento, la probabilidad acumulativa de recurrencia del tumor es de alrededor de 65%.⁶⁸

El desarrollo de esferas de clorato de polivinil que liberan quimioterápicos ha permitido la reducción de los efectos secundarios, ya que aminoran el paso del fármaco a la circulación sistémica. Además, como estas esferas pueden ser calibradas, el grado de obstrucción arterial se puede predecir y el procedimiento se homogeneiza sin pérdida de eficacia. Por lo tanto, la quimioembolización con microesferas de liberación lenta permite una alta concentración de fármacos a nivel tumoral con pocos efectos sistémicos.⁶⁹

Cuando se comparó la eficacia de la TACE con microesferas y la TACE convencional⁷⁰ en un estudio retrospectivo, se observó una mayor supervivencia con el primer procedimiento (403 a 114 días; $p=0,01$). Por otro lado, un estudio prospectivo randomizado y multicéntrico (estudio de fase II, precisión V) evaluó los dos procedimientos en 212 pacientes Child A/B; ECOG 0/1 y no hubo diferencia en la respuesta entre ambos, aunque se ha encontrado una mejor tolerancia y menor toxicidad hepática, así como un menor número de efectos sistémicos de la doxorubicina cuando se utiliza TACE con microesferas.⁷¹

Es importante recordar que la TACE no debe repetirse en pacientes que no demuestran una necrosis significativa después de dos sesiones de tratamiento, cuando se observa un fracaso para producir necrosis significativa en los sitios donde el tumor está progresando, y

cuando la evaluación del paciente impide un retratamiento seguro.²¹

Cabe señalar que la quimioembolización puede estar asociada a otros procedimientos terapéuticos. Lencioni *et al.*⁷² evaluaron el papel de la TACE con microesferas de liberación lenta tras la radiofrecuencia en pacientes con tumor único (3-7cm) y con tumor residual. No constataron complicaciones mayores o empeoramiento de la función hepática, habiendo un aumento en el volumen de necrosis en 60,9% y una respuesta completa en 60% de los casos. Los autores concluyen que la quimioembolización ha aumentado el efecto de la RF. La TACE también puede llevarse a cabo antes de la RF con el fin de minimizar la pérdida de calor debido a la perfusión de los tejidos, aumentando así los efectos terapéuticos de esta técnica de ablación.¹⁴

Más recientemente, ha ganado prestigio en la literatura la realización de otro tipo de procedimiento: la radioembolización con microesferas de Ytrio-90. Cuando se evaluó a 291 pacientes tratados con Y-90,⁷³ se observó respuesta en 42% (criterios de la OMS) o 57% (criterios de la EASL) de los casos. El tiempo de progresión tumoral fue de 8 meses y la supervivencia en los pacientes Child A de 17 meses, y en los Child B sin trombosis o sin metástasis de 14 meses (en los Child B con trombosis portal fue reducida a 5 meses). Los efectos secundarios fueron discretos: fatiga (57%), dolor (23%), vómitos (20%) y aumento de la bilirrubina (19%). La mortalidad a los 30 días fue de 3%. Un estudio europeo⁷⁴ que evaluó a 108 pacientes tratados con Y-90 subrayó algunas ventajas, como que esta técnica podría ser realizada en CHC avanzado (51% de los casos BCLC-C), tumores con o sin invasión vascular (31% con trombosis porta), en no elegidos para TACE (47% de los casos) y en aquellos con función hepática deteriorada. Parece ser de interés el estudio multicéntrico⁷⁵ que indica que la radioembolización puede traducirse una mayor supervivencia en pacientes con tumores avanzados (BCLC-C).

Antes de realizar el proceso de radioembolización se debe tener en cuenta la existencia de derivación hepatopulmonar. Asimismo, la cateterización se debe llevar a cabo con técnicas modernas para evitar la deposición de las microsferas en el tracto gastrointestinal. Cuando no se toman precauciones, pueden sobrevenir importantes complicaciones derivadas de la irradiación como: colecistitis, úlcera gástrica, gastroduodenitis, pancreatitis, neumonitis actínica.⁵⁹

En un estudio retrospectivo⁷⁵ que compara la radioembolización con la quimioembolización, aunque la respuesta y la supervivencia hayan sido similares, el tiempo de progresión del tumor ha sido mayor en los pacientes que realizaron la radioembolización, lo que podría ser favorable con miras a un posible trasplante de hígado en un futuro cercano.

Este estudio tuvo varias limitaciones metodológicas como, por ejemplo, el hecho de que los pacientes del grupo de la radioembolización fueran en su mayoría personas mayores, las cuales toleran mejor esta técnica. Una evaluación adecuada de la supervivencia requiere de una población de 1000 pacientes.

La radioembolización con esferas Ytrio muestra necrosis tumoral extensa y un perfil de seguridad aceptable. Pero como no hay estudios que demuestren un mayor impacto en la supervivencia, aún no debe ser recomendada fuera de los ensayos clínicos.

Con el objetivo de disminuir el abandono de los pacientes en lista de trasplante de hígado, se está evaluando el papel del tratamiento neoadyuvante. Entre los procedimientos preconizados, la ablación por radiofrecuencia parece ser el que ofrece el mejor resultado, proporcionando una necrosis completa de tumores con diámetro inferior a 3 cm. Asimismo, se puede utilizar la alcoholización e incluso la quimioembolización. Sin embargo, es difícil evaluar el reflejo en la supervivencia de estos métodos por la ausencia de estudios aleatorizados con una casuística adecuada. No obstante, diversos estudios

observacionales han demostrado que los tratamientos locorreccionales disminuyen la tasa de exclusión. Por lo tanto, en aquellos centros donde el tiempo de espera excede los seis meses puede considerarse la realización de esta forma de tratamiento.^{2,76,77}

Reducir el estadiaje de una neoplasia en pacientes que sobrepasan los criterios de Milán también es un tema que debe ser estudiado con mayor profundidad, a fin de establecer una conducta definitiva.^{2,76-78} De cualquier manera, la Conferencia Internacional de Consenso en Trasplante de Hígado para el CHC⁷⁹ sugiere la utilización de la TACE, a pesar de la discusión existente en la literatura. Debe respetarse un período mínimo de observación de tres meses entre la reducción del estadiaje exitosa y el trasplante.

CONTROL POST-TRATAMIENTO

La respuesta a los tratamientos percutáneos y a la TACE se evalúa por la disminución de los niveles de los marcadores tumorales y por la identificación de áreas con necrosis dentro del tumor y no solo por la reducción de su diámetro, características que son determinadas en exámenes dinámicos: TC y RM.²⁷ El US con contraste también ha demostrado resultados similares a la TC en un análisis realizado en Barcelona.⁸⁰

La necrosis del tumor parece ser el parámetro más importante a evaluar, y se estima por la ausencia de captación del contraste cuando se realizan exámenes radiológicos dinámicos. El RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) modificado, pese a sus limitaciones, es una de las herramientas de evaluación propuesta.⁸¹ El primer control de imagen no se debe realizar antes de 4 a 6 semanas tras la terapia, dado que después de la ablación se producen una reacción hiperémica y derivaciones arteriovenosas como resultado de la punción en la periferia de la zona tratada, las que persisten alrededor de un mes y pueden dar una falsa idea de tumor residual (figura 4).

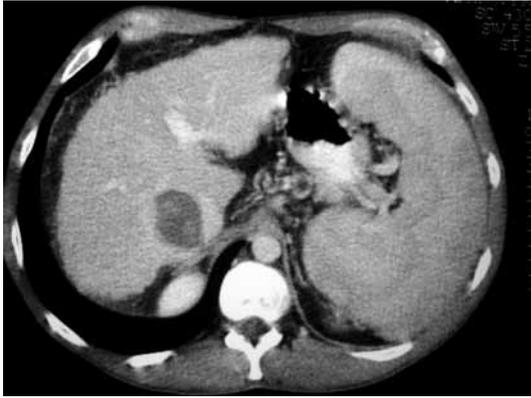


Figura 4. Reacción inflamatoria 24 horas posalcoholización

Un protocolo recomendado para el seguimiento luego de la respuesta inicial completa incluye TC o RM 3, 6, 9 y 12 meses tras el tratamiento y posteriores controles cada 6 meses durante los próximos 3 años del tratamiento.²⁹ Si se mantiene una respuesta completa, el tumor se considera curado y el paciente pasa a seguir los controles periódicos con US cada 6 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
2. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S20-S37.
3. Dávila JA, El-Serag HB. Racial differences in survival of hepatocellular carcinoma in the United States: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(1):104-10.
4. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1274-83.
5. Tremosini S, Reig M, de Lope CR, Forner A, Bruix J. Treatment of early hepatocellular carcinoma: towards personalized therapy. *Dig Liver Dis* 2010;42(Suppl 3):S242-S248.
6. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S20-S37.
7. Lang L. FDA approves sorafenib for patients with inoperable liver cancer. *Gastroenterology* 2008;134(2):379.
8. Forner A, Reig ME, De Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):61-74.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
10. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology* 2012;56(1):149-56.
11. Mattos AA, Branco F, Schraiber L, Leite AB, Lionço LC, Costabeber AM. Perfil dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular acompanhados no ambulatório de nódulos hepáticos da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. *Revista da AMRIGS* 2011;55(3):250-4.
12. Silva M, Mattos AA, Fontes PR, Waechter FL, Pereira-Lima L. Evaluation of hepatic resection for hepatocellular carcinoma on cirrhotic livers. *Arq Gastroenterol* 2008;45(2):99-105.
13. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43(3):458-64.
14. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012;262(1):43-58.
15. Livraghi T. Role of percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001;19(4):292-300.
16. Kwon JH. Is percutaneous ethanol injection therapy still effective for hepatocellular carcinoma in the era of radiofrequency ablation? *Gut Liver* 2010;4(Suppl 1):S105-S112.
17. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40(6):1352-60.

18. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228(1):235-40.
19. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, Scognamiglio U, Farella N, Mariniello A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2011;31(6):2291-5.
20. Davis CR. Interventional radiological treatment for hepatocellular carcinoma. *Cancer Control* 2010;17(2):87-99.
21. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
22. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52(3):380-8.
23. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49(2):453-9.
24. Gao F, Gu YK, Fan WJ, Zhang L, Huang JH. Evaluation of transarterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol ablation for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17(26):3145-50.
25. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 2):S98-S108.
26. Branco F, Bru C, Vilana R, Bianchi L, Alves de MA. Percutaneous ethanol injection before liver transplantation in the hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2009;8(3):220-7.
27. Crocetti L, De BT, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):11-7.
28. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234(3):954-60.
29. Lencioni R, Crocetti L, De Simone P, Filippini F. Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: techniques, outcomes, and future prospects. *Transpl Int* 2010;23(7):698-703.
30. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(Suppl 7):S342-S347.
31. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127(6):1714-23.
32. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151-6.
33. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129(1):122-30.
34. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(6):727-35.
35. Park MJ, Kim YS, Rhim H, Lim HK, Lee MW, Choi D. A comparison of US-guided percutaneous radiofrequency ablation of medium-sized hepatocellular carcinoma with a cluster electrode or a single electrode with a multiple overlapping ablation technique. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):771-9.
36. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer* 2002;95(11):2353-60.
37. Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled

- trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010;116(23):5452-60.
38. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252(3):905-13.
 39. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17(3):684-92.
 40. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrie N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50(5):1475-83.
 41. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234(3):961-7.
 42. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201-9.
 43. Livraghi T, Meloni F, Di SM, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47(1):82-9.
 44. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2011;11:143.
 45. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010;51(4):1284-90.
 46. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. *Int J Hepatol* 2011;2011:104685.
 47. Ng KK, Poon RT, Lo CM, Yuen J, Tso WK, Fan ST. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12(1):183-91.
 48. Majno PE, Mentha G, Mazzaferro V. Partial hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: confirming the trial that will never be, and some comments on the indications for liver resection. *Hepatology* 2010;51(4):1116-8.
 49. Lin YH, Chiou YY, Chou YH, Chau GY, Wang HK, Chiang JH, et al. Radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma in postresectional patients: prognostic factors analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1239-44.
 50. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262(2):689-700.
 51. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multi-center study. *Radiology* 2003;226(2):441-51.
 52. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33(5):1124-9.
 53. Shirai K, Tamai H, Shingaki N, Mori Y, Moribata K, Enomoto S, et al. Clinical features and risk factors of extrahepatic seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011;41(8):738-45.
 54. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):514-24.
 55. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
 56. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical

- outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52(3):380-8.
57. Liapi E, Geschwind JF. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1234-46.
 58. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-42.
 59. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52(2):762-73.
 60. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* (Sao Paulo) 2010;65(12):1285-90.
 61. Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol* 2010;9(1):63-69.
 62. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S179-S188.
 63. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(4):493-501.
 64. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? *J Hepatol* 2012;56(4):984-6.
 65. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD004787.
 66. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53(5):1580-9.
 67. Guimaraes M, Uflacker R. Locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2011;15(2):395-421.
 68. Woo HY, Jang JW, Choi JY, Bae SH, You CR, Rha SE, et al. Tumor doubling time after initial response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2010;45(3):332-9.
 69. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46(3):474-81.
 70. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010;101(6):476-80.
 71. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):41-52.
 72. Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, Vignali C, Bozzi E, Della PC, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol* 2008;49(2):217-22.
 73. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140(2):497-507.
 74. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52(5):1741-9.
 75. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54(3):868-78.
 76. Forner A, Ayuso C, Isabel RM, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin* (Barc) 2009;132(7):272-87.
 77. Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1226-33.

78. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol* 2011;55(5):1137-47.
79. Yao FY, Breitenstein S, Broelsch CE, et al. Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 2):S109-S116.
80. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sánchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol* 2006;16(11):2454-62.
81. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 52-60.

⇐FERNANDA BRANCO

⇐ANGELO ALVES DE MATTOS

⇐EJI SUWA

⇐HENRIQUE WERLANG



Tratamiento molecular del carcinoma hepatocelular

MÓNICA TAPIAS M., VÍCTOR IDROVO C. ◀

EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) es uno de los tumores más frecuentes en el mundo: ocasiona cerca de medio millón de muertes al año.¹

La prevalencia sigue siendo elevada en el este de Asia y en África, similar a la del Japón en los últimos treinta a cincuenta años. A su vez, se ha estabilizado en otros países como Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) y Europa, donde se ha visto disminuir la infección por el virus de la hepatitis B y hay mayor efectividad en las nuevas modalidades de tratamiento para la hepatitis C. Sin embargo, aparte de la infección viral, otras etiologías de hepatopatía avanzada como el alcohol, la enfermedad grasa no alcohólica (EHGNA) y otros trastornos metabólicos son los principales factores de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma.^{2,3}

Las estrategias terapéuticas para curar el CHC incluyen la resección quirúrgica, la ablación por radiofrecuencia y el trasplante hepático. La detección tardía o la enfermedad avanzada de base en el momento del diagnóstico hace que en muchas ocasiones no se pueda ofrecer ninguno de estos tratamientos.

El CHC es altamente resistente a la terapia sistémica convencional, sin embargo, hay terapias novedosas y en desarrollo dirigidas a muchos sitios moleculares expresados en las

células tumorales. En los últimos años, el conocimiento de la genómica y transcripciones de las células cancerosas ha permitido avanzar en la comprensión de la carcinogénesis, permitiendo así mejorar la clasificación tumoral, la identificación de biomarcadores para la detección temprana, la sensibilidad a los medicamentos, la predicción, el pronóstico, y lo más importante, el desarrollo de agentes terapéuticos específicos.^{4,5,6}

HEPATOCARCINOGENÉISIS MOLECULAR

La patogénesis molecular del CHC involucra diversas alteraciones en múltiples vías de señalización y genera heterogeneidad en términos biológicos. Al respecto, en los últimos años se han hecho varias revisiones.⁷⁻¹¹ Se ha considerado que la hepatocarcinogénesis es un proceso de múltiples pasos originado desde los hepatocitos maduros en enfermedades crónicas que genera inflamación, estrés oxidativo, seguidos de muerte celular, regeneración y proliferación no restringida de los hepatocitos en la remodelación permanente.

El daño hepático crónico producido por los virus de las hepatitis B y C, el consumo de alcohol y algunos metabolitos como en el caso de la hemocromatosis hereditaria, dan lugar a una alteración permanente del hepatocito

seguida de una proliferación masiva y regeneración en respuesta a la estimulación por citoquinas. Finalmente, la fibrosis y la cirrosis producen una remodelación permanente dirigida principalmente a la síntesis de los componentes de la matriz extracelular desde las células estrelladas. En este ambiente carcinogénico, el desarrollo de nódulos hiperplásicos y displásicos genera una condición preneoplásica. Sin embargo, la acumulación secuencial de eventos moleculares en los diferentes estadios de la enfermedad hepática, como el paso de tejido hepático normal a hepatitis crónica y cirrosis, de nódulos hiperplásicos a displásicos y de estos a cáncer invasivo, son eventos que no han sido cabalmente comprendidos. La inestabilidad genómica se produce por alteraciones en la regulación del ciclo celular, en la angiogénesis, resistencia a la apoptosis y reactivación de transcriptasa de la telomerasa reversa (TERT) causada por la delección/amplificación cromosomal, mutaciones puntuales, inestabilidad microsatelital, pérdida de la heterogeneidad, activación de telomerasas que inhiben el acortamiento de la telómera.¹²

Los eventos epigenéticos como la hipermetilación aberrante de regiones promotoras de los genes y la desacetilación de las histonas son las alteraciones moleculares más frecuentes en el desarrollo de CHC.^{11,12}

Existe a su vez el hallazgo específico de alteraciones moleculares según la etiología de la enfermedad hepática. Por ejemplo, el virus de la hepatitis B genera proteínas con propiedades oncogénicas como HBx, la cual se une e inactiva el gen de la supresión tumoral p53 e induce el estrés oxidativo. La integración del genoma de este virus se ha asociado con inestabilidad de los cromosomas. La carcinogénesis inducida por hepatitis C se debe particularmente a la apoptosis y regeneración causada por una respuesta inmunológica exagerada. Además, el virus interactúa con componentes de la proteína quinasa activación-mutagénica (MAPK por sus siglas en inglés) o interactúa por la vía

del p53, generando un aumento del estrés oxidativo. En el alcoholismo crónico se ha estudiado un fenómeno similar al descrito.

Finalmente, la acumulación de las alteraciones genéticas y epigenéticas produce la activación de oncogenes y la inhibición de genes supresores acompañadas de la inestabilidad genética, generando una disrupción en las vías de señalización de sitios promotores de hepatocarcinogénesis denominada proliferación celular y neoangiogénesis.¹²

Sin embargo, como se sabe desde los estudios de expresión genética, no existe ningún receptor dominante o vías de señalización en el CHC, y el concepto de un proceso multipaso explica por qué los agentes dirigidos a un solo sitio de acción molecular no logran la respuesta completa en el tratamiento del hepatocarcinoma.

Las alteraciones moleculares podrían diferir dependiendo de los factores de riesgo subyacentes y la etiología, influenciando potencialmente la respuesta a la terapia. Por lo tanto, en adelante será necesario clasificar a los hepatocarcinomas en grupos de acuerdo con su perfil genómico y proteómico.

La identificación de vías de señalización/receptores/moléculas y la evaluación de su relevancia como blancos potenciales será el principal reto del futuro. Definir los agentes efectivos dirigidos a blancos moleculares específicos para un determinado subgrupo nos conducirá probablemente a un tratamiento “personalizado”.

Factores de crecimiento / angiogénicos y vías de señalización implicadas en la hepatocarcinogénesis (figura 1)

Aunque los hepatocarcinomas son tumores heterogéneos fenotípica y genotípicamente, diversas vías de señalización —como la vía MAP quinasa, la vía de fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3k)/Akt/mTOR y la vía de WNT/ β -catenina— han sido continuamente identificadas como las más importantes para

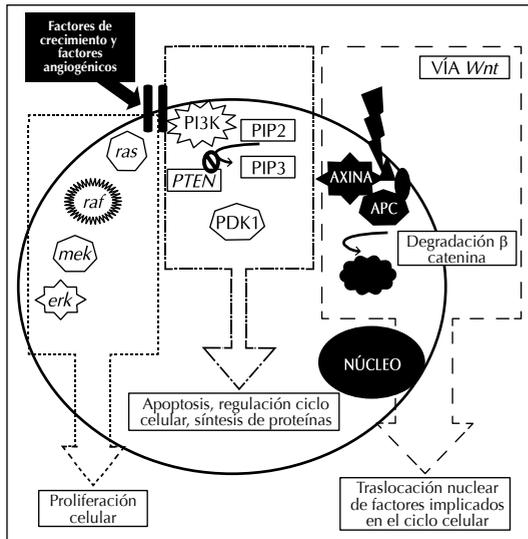


Figura 1. Bases moleculares del hepatocarcinoma y vías de señalización

la proliferación celular y la angiogénesis en el CHC.¹²

Adicionalmente, ha sido reconocida la relevancia de los factores de crecimiento vascular y sus receptores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en inglés) y particularmente el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés).

El CHC es altamente vascularizado; depende del aporte sanguíneo para la neoangiogénesis y para la proliferación celular, necesarios para su iniciación y progresión. De allí que la terapia dirigida para el CHC requiera la inclusión de ambos aspectos (proliferación celular y angiogénesis). Los receptores de señalización de los VEGF/EGF y la vía de la MAP quinasa han tomado gran importancia en este escenario clínico.^{12,13} Varios miembros de la familia EGF, en particular EGF y el factor transformante alfa, han mostrado un rol crucial en la proliferación del CHC. El receptor para EGF (EGFr) está frecuentemente expresado en el hepatocarcinoma y su

sobreexpresión ha demostrado ser un factor pronóstico negativo independiente para la recurrencia temprana del tumor y las metástasis extrahepáticas.¹⁴

El EGFr es el blanco tanto para el anticuerpo monoclonal cetuximab como para las moléculas de menor tamaño que inhiben la tirosina quinasa intracelular (erlotinib, gefinitib, lapatinib). Las vías de las MAP kinasas, frecuentemente activas en el CHC, incluyen una cascada de fosforilación de cuatro kinasas intracelulares: Ras, Raf, MEK y ERK. Los ligandos EGF, VEGF, PDGF y el factor de crecimiento hepatocitario HGF, entre otros, activan esta vía e inducen la transcripción de genes de la familia AP-1, al igual que C-fos y C-jun, implicadas en la proliferación y diferenciación del CHC.¹⁵ Dentro los agentes actuales más prometedores contra esos sitios de acción molecular en esta vía está el inhibidor de la Raf quinasa sorafenib, que adicionalmente se dirige contra los residuos tirosina quinasa de VEGFr y PDGFr.

La angiogénesis juega un rol esencial en cada paso de la formación del hepatocarcinoma porque este es un tumor altamente vascularizado. Los inhibidores angiogénicos son una nueva clase de terapia relevante en este caso. VEGF es un mediador central de la angiogénesis y su medición se correlaciona con la densidad microvascular, la actividad angiogénica, la progresión vascular, y por ende, con un peor pronóstico.^{16,17,18} Sus efectos se explican a través de su interacción con los receptores tirosina quinasa, VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1/Kdr) y VEGFR-3 (Flt-4), localizados en las células endoteliales. La angiogénesis, y particularmente la vía de señalización VEGFR, puede ser bloqueada tanto por el anticuerpo monoclonal bevacizumab como por la inhibición de la vía intracelular de las tirosina kinasas por moléculas pequeñas como sorafenib o sunitinib. Otras moléculas importantes para la angiogénesis son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF),^{19,20} el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF),¹⁹

el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF)²¹ y las angiopietinas.²²

La vía PI3k/Akt/mTOR, localizada intracelularmente para varios receptores tirosina kinasa como el EGFr, está activa en una pequeña proporción de pacientes con hepatocarcinoma y controla la proliferación celular, la progresión en el ciclo celular y la apoptosis. La PI3K está regulada en parte por la acción de la fosfatasa supresora de tumores (PTEN), la cual está frecuentemente mutada en el hepatocarcinoma.²³ La activación de PI3K activa la Akt, la cual fosforila e inactiva varias proteínas antiapoptóticas. Corriente abajo de Akt está el m-TOR, un regulador central de la proliferación celular y la angiogénesis, las que están presentes en un subgrupo de CHC;^{24,25} m-TOR es en este momento el blanco molecular más promotor de esta vía.²⁵

La rapamicina, un antibiótico macrólido que inhibe la actividad de m-TOR, es usada en la clínica como agente inmunosupresor luego del trasplante de órganos sólidos. Muestra una actividad antiproliferativa, lo que permite su uso también como un inmunosupresor post-trasplante por hepatocarcinoma.²⁵ Otros inhibidores del m-TOR como

temsirolimus y everolimus están bajo investigación. Más del 25% de los hepatocarcinomas tienen mutaciones activas en el factor de transcripción β -catenina, un miembro de la vía de señalización Wnt, que se trasloca del citoplasma al núcleo luego de la estimulación del receptor *frizzled*.²⁶ Dentro de los blancos genéticos transactivados por β -catenina hay varios oncogenes (C-MYC), así como la ciclina D, que regulan el ciclo y la proliferación celular. Existen actualmente protocolos que investigan esta vía como potencial blanco terapéutico (tabla 1).²⁷

EFICACIA CLÍNICA DE LAS TERAPIAS MOLECULARES DIRIGIDAS

Durante los últimos años, una serie de agentes moleculares dirigidos han sido evaluados en ensayos clínicos para hepatocarcinoma. A pesar de la muy modesta tasa de respuesta objetiva (<10%) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés),²⁸ diversos estudios fase I-II demostraron resultados halagüeños en materia de supervivencia, prolongación del tiempo de progresión (PTP) y estabilización de la enfermedad (EE). Dentro de los agentes moleculares

Tabla 1. Moléculas y sus rutas más ampliamente aceptadas en el CHC

Señal	Proceso	Ruta fenotípica
P53	Ciclo celular; daño DNA, estabilidad telómero	Se pierde en la progresión tumoral, dirige mutación (codón 249) en la aflatoxina B1 en inducción tumoral.
Wnt/ β -catenina	Clave para activación genética (MycmCyclina D1,E-cadherina)	CHC temprano y tardío, estabilidad genómica, células madre de cáncer.
EGFR	Proliferación/sobrevivencia (vía AKT,STATs, RAS/RAF)	Fenotipo agresivo.
IGF	Proliferación	Lesiones preneoplásicas, CHC temprano.
HGF/c-MET	Proliferación, migración, morfogénesis	Invasión, potencial metastásico.
TGF-B	Desarrollo, diferenciación y migración	Mal pronóstico, metástasis.
Nf-kB	Inflamación, proliferación, supervivencia	Inflamación crónica/progresión tumoral.
VEGF	Neoangiogénesis	Fenotipo agresivo, mal pronóstico.
Hippo	Control crecimiento, contacto celular, proliferación	Expansión celular.

dirigidos más prometedores para el CHC avanzado se encuentra el sorafenib, ampliamente estudiado en ensayos clínicos I, II y III. Otros nuevos agentes igualmente prometedores están ingresando a la fase III de los estudios clínicos.

Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor oral multikinasa que bloquea la proliferación celular y la angiogénesis a través de la acción sobre la kinasa serina/treonina Raf-1/B-raf y las tirosin kinasas de VEGFr-2/-3 y PDGFr-Beta.²⁹ En un estudio fase II de 137 pacientes con CHC avanzado,³⁰ el tratamiento con 400 mg dos veces al día con sorafenib resultó en una mediana de 9,2 meses para la sobrevida global y una mediana de 4,2 meses para la PTP. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento incluyeron fatiga en 9,5%, diarrea en 8% y reacciones en manos y pies en 5,1%. No hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre los pacientes cirróticos Child-Pugh A ni B. Resulta interesante que los pacientes con biopsias tumorales que mostraban ERK altamente fosforilada tenían una PTP significativamente más larga (178 frente a 46 días), sugiriendo la inhibición de raf como un mecanismo importante de la acción del sorafenib y la fosforilación de ERK como un marcador potencial de respuesta.

Con base en estos datos, se condujo un gran estudio multicéntrico fase III aleatorizado y doble ciego controlado (SHARP: *Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assesment Randomized*) para evaluar más a fondo la eficacia y la seguridad de 400 mg bid de sorafenib en 602 pacientes (299 recibieron el fármaco) con CHC y falla hepática crónica compensada (Child-Pugh A).³¹ Se observó una respuesta parcial en 2,3% de los pacientes y EE en 71%. La mediana de sobrevida global fue de 10,7 meses con sorafenib y de 7,9 meses con placebo ($p < 0,001$). La mediana de la PTP fue de 5,5 meses comparada con

2,8 meses, indicando un aumento de 44% en la sobrevida global y de 73% de la PTP.³¹

El sorafenib fue el primer agente que demostró una mejoría estadísticamente significativa en la sobrevida global para pacientes con hepatocarcinoma avanzado y también para aquellos con progresión luego de terapias locorregionales, y fue aprobado en 2007 para pacientes con CHC por la EMEA (Europa) y la FDA (EE. UU.). Recientemente, un estudio fase III realizado en el Asia Pacífico³² apoya el uso de sorafenib como el tratamiento de referencia para estos pacientes. A diferencia del estudio SHARP —realizado en países occidentales donde las principales etiologías de la cirrosis hepática subyacente eran la hepatitis C y el alcohol—, este ensayo fue desarrollado en áreas endémicas para hepatitis B. La mejoría absoluta en la sobrevida global fue menor a 2,5 meses y no mejoró el tiempo en la progresión sintomática; sin embargo, los pacientes que recibieron sorafenib lograron una sobrevida mediana global de 6,5 meses, significativamente mejor que la obtenida con placebo (4,2 meses), $p = 0,014$.

La mediana para la PTP del sorafenib fue de 2,8 meses comparada con 1,4 meses de placebo ($p = 0,0005$). Un 3,3% de los pacientes tuvo una respuesta parcial y 54% mostró estabilización de la enfermedad. En contraste con el estudio SHARP, las reacciones más frecuentes fueron lesiones en manos y pies, seguidas de diarrea y fatiga.

El sorafenib también fue aprobado en combinación con quimioterapia sistémica convencional. Un estudio fase I evaluó el sorafenib en combinación con doxorrubicina en 18 pacientes:³³ 61% presentó neutropenia, sin embargo, el perfil de toxicidad fue manejado sin clara evidencia de toxicidad sinérgica. La tasa de respuesta objetiva fue de 6%. Adicionalmente, 63% de los pacientes logró estabilización de la enfermedad (duración mediana 17,2 semanas).

Los resultados de un estudio fase II aleatorizado y doble ciego de doxorrubicina +

sorafenib frente a placebo + doxorubicina en 96 pacientes con CHC avanzado también fueron alentadores (PTP 8,6 frente a 4,8 meses, y sobrevida global de 13,7 frente a 6,5 meses). Sin embargo, debido a la falta de un brazo con sorafenib como monoterapia en dicho estudio, es necesario evaluar más a fondo el efecto sinérgico de la doxorubicina y el sorafenib.³⁴

Aunque el sorafenib ha mejorado significativamente el tratamiento de los pacientes con CHC avanzado, aún permanece pendiente una serie de retos. El beneficio de sobrevida global del sorafenib es solo moderado y la mediana de sobrevida de la terapia con este inhibidor en la práctica clínica es a menudo mucho más baja que aquella reportada en el estudio SHARP. Esto puede deberse a una cirrosis hepática avanzada o a un estadio más avanzado del tumor con una mayor tasa de diseminación extrahepática. Por lo tanto, urgen terapias más eficaces. Como se explicará más adelante, hay varias terapias moleculares dirigidas en investigación que vienen demostrando resultados prometedores en estudios fase I-II; sin embargo, su eficacia y seguridad deben ser probadas en estudios aleatorizados fase III.

Sorafenib es el medicamento de primera línea y cualquier agente o régimen nuevo debe ser comparado directamente con él, ya sea solo o en combinación con este. El nuevo agente/régimen debe ser también probado en la población refractaria a sorafenib, pues hasta ahora no existe terapia de segunda línea luego de la falla con sorafenib.

La seguridad y la eficacia del sorafenib en pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B y C) no han sido completamente establecidas, ya que la mayoría de los pacientes del estudio SHARP presentaban cirrosis hepática Child-Pugh A.³¹ Sin embargo, con base en reportes de caso, los pacientes con cirrosis Child-Pugh B/C reciben tan solo un modesto beneficio en lo que respecta a la sobrevida. Aunque no se ha documentado diferencias farmacocinéticas

significativas entre los pacientes con cirrosis Child-Pugh A y B en estudios fase II, la tasa de sobrevida global claramente difirió entre ellos (41 frente a 14 semanas). Adicionalmente, los pacientes con cirrosis Child-Pugh B presentaron más hiperbilirrubinemia, encefalopatía y ascitis. Se ha reportado experiencias de uso de sorafenib en pacientes con CHC en diferentes estadios de cirrosis. En varios estudios, el empeoramiento de la disfunción/falla hepática fue más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh B y C comparados con pacientes con cirrosis compensada.

Wörns *et al.*³⁵ trataron a 34 pacientes con CHC avanzado independientemente del estado de la función hepática y el tratamiento previo. El empeoramiento en la función hepática fue más frecuente en los pacientes Child B y C comparado con los pacientes Child A. La sobrevida media fue de 7,2 meses para los pacientes con función hepática más conservada frente a 3,3 y 3,4 meses para aquellos Child B y C, respectivamente. Por lo tanto, los pacientes con cirrosis hepática avanzada deberían ser tratados con precaución hasta que estudios más grandes aporten datos sobre la seguridad y el beneficio de la terapia con sorafenib. Los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh C probablemente no se beneficien de recibir sorafenib.

Otra interrogante a despejar es la evaluación de la respuesta tumoral en la era de las terapias dirigidas. Como el sorafenib raramente disminuye el tamaño del tumor, no se debe esperar respuesta completa y solo en una pequeña proporción se esperaría respuesta parcial. Establecer la respuesta tumoral de acuerdo con los criterios RECIST no contemplaría los sutiles efectos del sorafenib para prevenir la progresión. Emplear criterios radiológicos incluidos en RECIST para evaluar la respuesta tumoral, conduciría a la discontinuación de la terapia con sorafenib luego de varios meses de terapia, lo que, en la mayoría de casos de la práctica clínica, eventualmente negaría la oportunidad a los

pacientes de beneficiarse del sorafenib y de su mejoría en las tasas de sobrevida. Por eso, los pacientes usualmente son tratados con sorafenib a pesar de la progresión radiológica debido al beneficio esperado en la sobrevida o la ausencia de un tratamiento de segunda línea.

En la era de la terapia dirigida, se ha reportado un beneficio significativo en la sobrevida solo con respuestas radiológicas marginales en ciertos tumores seleccionados. Dicho esto, una respuesta tumoral basada en los criterios RECIST podría no ser la medición más apropiada del beneficio clínico y de los cambios morfológicos dentro del tumor, así como la densidad tumoral o la inducción de necrosis deberían ser tenidos en cuenta como recomienda el panel de expertos en CHC. Únicamente reunir más experiencia con criterios modificados de respuesta radiológica, junto a la identificación de biomarcadores apropiados (pERK, alfafetoproteína), podrían constituirse en herramientas útiles para guiar la toma de decisiones de los clínicos dedicados al manejo del CHC.

Sunitinib

Sunitinib es un inhibidor multikinasa aprobado para el tratamiento de tumores gastrointestinales de origen estromal (GIST por sus siglas en inglés) que progresan o no toleran el imatinib. También es utilizado en los carcinomas de células renales metastásicos.

El sunitinib bloquea diversos receptores de la tirosina kinasa como el VEGFr1/2 y el PDGFR-alfa/beta, implicados en la proliferación del CHC y la angiogénesis. También se ha identificado que actúa inhibiendo el receptor del factor de las células madre (c-kit), FMS-like tirosin kinasa-3 (flt3) y el receptor de las células gliales derivado de los neutrófilos (RET).³⁶ El sunitinib ha demostrado en forma preliminar una actividad antitumoral con un aceptable perfil de seguridad en estudios fase II en pacientes con CHC avanzado; sin embargo, parece ser más tóxico y

presentar más efectos colaterales en los pacientes con CHC a diferencia de los tratados por otros tumores.

Un estudio de fase II evaluó la administración de sunitinib a 50 mg diarios por 4 semanas y la no medicación por 2 semanas en pacientes con CHC irresecable. Enroló a 37 pacientes, obteniéndose una sobrevida media de 8 meses y una alta incidencia de efectos adversos.³⁷ En cuanto a los desenlaces clínicos, se ha registrado medianas de PTP de 5,3 meses y una supervivencia global de hasta 9,3 meses. Más importante aún, en cerca de la mitad de los pacientes se ha visto una disminución del tamaño tumoral (regresión de densidad tumoral hasta de 30%).³⁸ Hay evidencia clara de que los biomarcadores antiangiogénicos con efecto sobre la inhibición de la tirosina kinasa pueden ser correlacionados con la respuesta tumoral. Con base en estos datos, es necesario llevar adelante más estudios que comparen el sunitinib con el sorafenib.

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre el VEGF. Es uno de los tratamientos de elección en tumores metastásicos en cánceres colorrectal y pulmonar. Inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis y puede aumentar la disponibilidad del agente quimioterapéutico al normalizar su vasculatura.³⁹ Siegel *et al.*⁴⁰ reportaron una sobrevida media sin progresión de enfermedad de 6,9 meses y una sobrevida media de 12,4 meses en 46 pacientes. Sin embargo, se registró una tasa de hemorragias severas de 11%, con un paciente fallecido por várices esofágicas.

También se ha estudiado el bevacizumab en combinación con otras terapias. En un estudio fase II, Zhu *et al.*⁴¹ evaluaron la combinación de bevacizumab con gemcitabina y oxaliplatino en pacientes con CHC avanzado. La sobrevida media fue de 9,6 meses, menor que la reportada en el estudio SHARP con solo sorafenib.³¹ Un 27% de pacientes tuvo

enfermedad estable, con una mediana de 9 meses. Otro estudio evaluó la combinación de bevacizumab con un inhibidor de VEGF (erlotinib) en pacientes con CHC avanzado.⁴² La tasa de respuesta fue de 25%, con una mediana de sobrevida sin progreso de enfermedad de 9 meses y una sobrevida total de 15 meses, siendo todos estos parámetros mejores que los mostrados con sorafenib. Sin embargo, la tasa de hemorragias digestivas severas fue de 12,5% (similar a la reportada por Siegel *et al.*⁴⁰). Si bien estas combinaciones aparentan ser eficaces, sus efectos adversos potencialmente letales en comparación con el sorafenib dictan la necesidad de contar con más estudios antes de recomendar su utilización para el CHC avanzado.

Erlotinib y otros agentes contra EGFr

Erolitinib (OSI774) y gefitinib (ZD1839) son algunos de los inhibidores duales de tiro-sina kinasa 1 y EGFr 2 aprobados para cáncer de célula no pequeña de pulmón y cáncer

de seno, y se han evaluado en estudios fase II en pacientes con CHC avanzado^{43,44} (tabla 2).

Estos estudios mostraron una sobrevida de 13 meses (erlotinib) y de 6,5 meses (gefitinib). Se concluyó que este último agente no es apto para el manejo del CHC avanzado.

Otras estrategias en investigación

Aparte de los anteriormente mencionados, hay otros agentes en investigación para ser utilizados en el CHC avanzado. Están en curso protocolos que evalúan agentes antiestrógeno o antiandrógeno (terapia hormonal), agentes antiangiogénicos, inhibidores del *mammalian target of rapamycin* (mTOR), inmunoterapia con citoquinas o células dendríticas presentadoras de antígenos.³⁸

CONCLUSIONES

Después de muchos años de carecer de opciones terapéuticas debido a la marcada toxicidad de la quimioterapia convencional, el conocimiento de la hepatocarcinogénesis y sus bases moleculares ha permitido abrir el horizonte en el tratamiento del CHC avanzado. Hay estudios en curso que evalúan agentes solos o en combinación, lo que permitirá aumentar la eficacia y la respuesta al tratamiento, y realizar en el futuro un manejo más individualizado para así elevar la expectativa de vida de los pacientes con CHC avanzado.

El CHC es una neoplasia heterogénea que ocurre en un grupo heterogéneo de pacientes, en su mayoría cirróticos. Por lo tanto, es imperativo que el manejo de esta compleja neoplasia sea realizado por un equipo multidisciplinario conformado por oncólogos clínicos, patólogos, cirujanos y radiólogos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

Tabla 2. Agentes terapéuticos para carcinoma hepatocelular

Fármaco	Sitio de acción
Sorafenib	VEGF-R2/3, PDGF-R, raf
Sunitinib	VEGF-R1/2, PDGF, c-kit, FLT, RET3
Bevacizumab	VEGF
AZD2171	VEGF-R1-3, PDGF-R, c-kit
PTK787	VEGF-R1-3, PDGF-R, c-kit
BMS-582664	VEGFR-2/FGFR-1
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
Erlotinib	EGFR-R1
Cetuximab	EGFR-R1
Gefitinib	EGFR-R1
Lapatanib	EGFR-R1, HER-2/neu
Dasatinib	BCR/ABL
RAD001	PI3K/AKT/mTOR

Fuente: Wrezinski *et al.*³⁸

2. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascues CA, Linares A, Pérez R, Sotorrios NG, Martínez I, Rodrigo L. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520-7.
3. El-Serag HB, Mason A. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
4. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, De Franchis R, Colombo M. Increased survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;100:5-14.
5. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
7. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S20-S37.
8. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006;11:790-800.
9. Tanaka S, Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Science* 2009;100:1-8.
10. Singal AG, Marrero JA. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Current Opin Gastroenterol* 2010;16:189-95.
11. Worns M, Weinmann A. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Clin Rev* 2009;27:175-88.
12. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55-76.
13. Breuhahn K, Longrich T, Schrimacher T. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3787-800.
14. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1999;9:211-20.
15. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:341-54.
16. Miura H, Miyazaki T, Kuroda M, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;27:854-61.
17. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo; angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997;151:1523-30.
18. Raskopf E, Dzienisowicz C, Hilbert T, et al. Effective angiostatic treatment in a murine metastatic and orthotopic hepatoma model. *Hepatology* 2005;41:1233-40.
19. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, et al. Differential gene expression in distinct virologic types of hepatocellular carcinoma: association with liver cirrhosis. *Oncogene* 2003;22:3007-14.
20. Paradis V, Bieche I, Dargere D, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large scale real time RT-PCR approach: determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol* 2003;163:733-41.
21. Boix L, Rosa JL, Ventura F, et al. c-met mRNA overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:88-91.
22. Torimura T, Ueno T, Kim M, et al. Overexpression of antiopietin-1 and angiopoietin-2 in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;40:799-807.
23. Yao YJ, Ping XL, Zhang H, et al. PTEN/MMAC1 mutations in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 1999;18:3181-5.
24. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:335-48.
25. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005;16:525-37.
26. De la Coste A, Romagnolo B, Billuart P, et al. Somatic mutations of the beta catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8847-51.
27. Wei Y, Van Nhieu JT, Prigent S, et al. Altered expression of E-cadherin in hepatocellular carcinoma: correlations with genetic

- alterations, beta-catenin expression, and clinical features. *Hepatology* 2002;36:692-701.
28. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
 29. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006;66:11851-8.
 30. Abou-Alfa JK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300.
 31. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
 32. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
 33. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, Koh J, Mo FK, Yu SC, Chan AT, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferón alfa2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combinación chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:1532-8.
 34. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs. doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010;304:2154-60.
 35. Wörns MA, Weinmann A, Pfinqst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:589-95.
 36. Zhu HX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027-35.
 37. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35.
 38. Wrezinski SH, Taddei TH, Strazzabosco MH. Systemic therapy in hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2011;15:423-41.
 39. Jenab-Woolcot J, Giantonio BJ. Bevacizumab: current indications and future development for management of solid tumors. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:507-17.
 40. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biological effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-8.
 41. Zhu HX, Blaszkowski LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898-903.
 42. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843-50.
 43. Phillip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib(OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-63.
 44. O'Dwyer P, Giantonio B, Levy D, et al. Gefitinib in advanced hepatocellular carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group's study E1203 [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):A4143.
 45. Higginbotham KB, Lozano R, Brown T, et al. A phase I/II trial of TAC-01, an oral synthetic retinoid, in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1325-35.

⇨MÓNICA TAPIAS M.

⇨VÍCTOR IDROVO C.



SECCIÓN IV

La cirrosis y sus complicaciones

Ascitis: patofisiología y manejo convencional

JAVIER DÍAZ FERRER ◀

LA ASCITIS, definida como la presencia de líquido en el espacio peritoneal, es generalmente consecuencia de una enfermedad hepática crónica, aunque puede ocurrir también en enfermedades no relacionadas con el hígado como el cáncer, la pancreatitis, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el síndrome nefrótico y la tuberculosis. Se estima que entre 50 a 70% de los pacientes cirróticos compensados desarrollará ascitis después del diagnóstico. La ascitis está asociada no solo a una pobre calidad de vida sino a un riesgo incrementado de infecciones, falla renal, y consecuentemente, de muerte.^{1-3,5-7} Se ha establecido que el desarrollo de la ascitis en pacientes con cirrosis ocurre en asociación con varias características, siendo las más importantes la hipertensión portal y la disfunción hepática, lo que condiciona una disfunción circulatoria que conduce a la estimulación de sistemas vasoactivos endógenos, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático y la hormona antidiurética, así como a la alteración de la función renal con retención de agua y sodio.^{2,3}

TEORÍAS SOBRE EL DESARROLLO DE LA ASCITIS

Las teorías más importantes que explican el desarrollo de ascitis en los pacientes cirróticos consideran las siguientes hipótesis:

Teoría del llenado insuficiente

Esta teoría data de la década de 1960 y sugiere que la trasudación de agua y sodio en la cavidad abdominal debida a la obstrucción venosa hepática y la hipertensión portal (HTP) produce hipovolemia y retención secundaria de agua y sodio.

Las fuerzas que regulan el movimiento de los fluidos en el compartimiento extracelular se denominan fuerzas de Starling. Estas fuerzas incluyen la presión hidrostática del sistema vascular y la presión oncótica de las proteínas del plasma; la primera facilita la salida de líquido al extravascular y la segunda favorece el movimiento de líquidos al intravascular.

La HTP (que condiciona el incremento de la presión hidrostática) y la hipoalbuminemia (que condiciona la disminución de la presión oncótica) alteran el equilibrio en las fuerzas de Starling en la microcirculación esplácnica, y este desequilibrio genera el incremento de linfa esplácnica.

En los casos en que la HTP es leve, el incremento del drenaje linfático a través del conducto torácico compensa el exceso de formación de fluido en la cavidad abdominal y no se produce la ascitis. Sin embargo, cuando la HTP es severa, el exceso de flujo de linfa causa el movimiento de fluidos del espacio intersticial de los órganos espláncnicos a la

cavidad abdominal, lo que secundariamente altera la función circulatoria y produce ascitis. El volumen plasmático y el gasto cardíaco incrementado, así como la resistencia vascular periférica disminuida, son factores que abogan a favor de esta hipótesis.

Hipótesis del exceso de flujo

Esta hipótesis se basa en el hecho de que los pacientes cirróticos con ascitis presentan un volumen sanguíneo total incrementado. Los autores sugieren que la formación de ascitis no está relacionada con el volumen intravascular disminuido sino, más bien, es un fenómeno secundario a la retención primaria de sodio y agua. La causa de esta retención primaria sería un reflejo hepatorenal que predomina sobre los mecanismos de regulación normal de la volemia.

En la cirrosis, la retención de sodio ocurre en el contexto de una marcada alteración en la circulación sistémica, caracterizada principalmente por una reducción en la resistencia vascular sistémica total y un aumento del gasto cardíaco. La clave en la patogénesis de la ascitis está en la relación entre las anomalías en la función renal y los cambios circulatorios.

Se han propuesto dos mecanismos principales para explicar la retención de sodio en estados ascítico-edematosos mayores: una anomalía primaria del riñón y una anomalía secundaria, que es la respuesta renal a un disturbio en la circulación sistémica.¹ En el primer tipo, conocido como edema primario, existe un defecto primario en la excreción renal de sodio, lo que resulta en la subsecuente expansión del fluido extracelular y, por tanto, la formación de edema y ascitis. El incremento en el volumen plasmático conduce a la elevación del gasto cardíaco, hipertensión arterial, la supresión de vasoconstrictores y sistemas antinatriuréticos (SRAA y sistema nervioso simpático) y la activación de sistemas natriuréticos (péptido natriurético) como respuesta homeostática para prevenir el excesivo

incremento del volumen del líquido extracelular. Sin embargo, estos cambios son ineficaces por la ausencia de respuesta a los factores humorales debido al daño renal. En el segundo tipo, conocido como edema secundario, la retención de sodio ocurre por el disturbio primario en la circulación sistémica que lleva a la activación de mecanismos antinatriuréticos que permanecen persistentemente activados a pesar de la expansión progresiva del volumen del líquido extracelular.

La presencia de retención renal primaria de sodio en cirróticos con ascitis fue propuesta para explicar la paradójica coexistencia de retención de sodio y volumen plasmático incrementado en pacientes con ascitis.

De acuerdo con esta teoría, la expansión del volumen plasmático podría producir el incremento del gasto cardíaco y la reducción de la resistencia vascular sistémica como mecanismos circulatorios de adaptación al exceso de volumen o exceso de fluido dentro la cavidad peritoneal.

La evidencia acumulada en las dos últimas décadas ha demostrado que las características hemodinámicas de los pacientes cirróticos no corresponden a lo sostenido por esta teoría, debido a que el compartimento vascular arterial no se encuentra sobrellenado y la presión arterial es baja en la mayoría de pacientes a pesar del volumen plasmático y el gasto cardíaco incrementado. Además, esta teoría no ofrece una explicación lógica de la disfunción renal.^{2-4,8}

Por otro lado, en la clásica teoría del exceso de flujo no existe correspondencia con las anomalías hemodinámicas sistémicas asociadas a la cirrosis. Si esta teoría fuese correcta, los cambios en la circulación sistémica consistirían en la reducción del volumen plasmático y el gasto cardíaco, y en el incremento de la resistencia vascular sistémica. Sin embargo, los hallazgos en pacientes cirróticos con ascitis son exactamente opuestos: incremento del volumen plasmático y del gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica reducida.^{1-3,29}

Teoría de la vasodilatación arterial periférica

La teoría más aceptada que explica la disfunción circulatoria y la formación de ascitis en pacientes con cirrosis se conoce como la teoría de la vasodilatación arterial periférica. Esta constituye la base racional para el tratamiento moderno de la ascitis y el síndrome hepatorenal (SHR).

Esta teoría incluye características de las teorías previas, y considera que el evento primario de la retención de sodio y agua es la vasodilatación esplácnica secundaria a la HTP. En fases iniciales, cuando la ascitis no está presente, la función circulatoria es mantenida por el desarrollo de un estado hiperdinámico. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa y la vasodilatación arterial esplácnica aumenta, este mecanismo compensatorio se torna insuficiente, se desarrolla hipotensión,

activación del sistema simpático, SRAA y niveles elevados de la hormona antidiurética, retención de sodio y agua.

Los mecanismos por los cuales la HTP es asociada con la vasodilatación arterial esplácnica no son totalmente entendidos. Algunos estudios la han asociado al incremento de vasodilatadores circulantes como glucagón, prostaglandinas, péptido natriurético atrial (PNA) y péptido relacionado al gen de la calcitonina. Otros estudios sostienen que el principal mecanismo es el exceso de síntesis de vasodilatadores locales como el óxido nítrico. Esta teoría es la base del nuevo concepto en la fisiopatología de la ascitis.^{1,2,9} (figura 1).

Esta teoría, como hemos mencionado, tiene en cuenta las siguientes características: (i) la formación de ascitis se desarrolla en el contexto de HTP y ruptura del equilibrio de Starling en la circulación esplácnica;

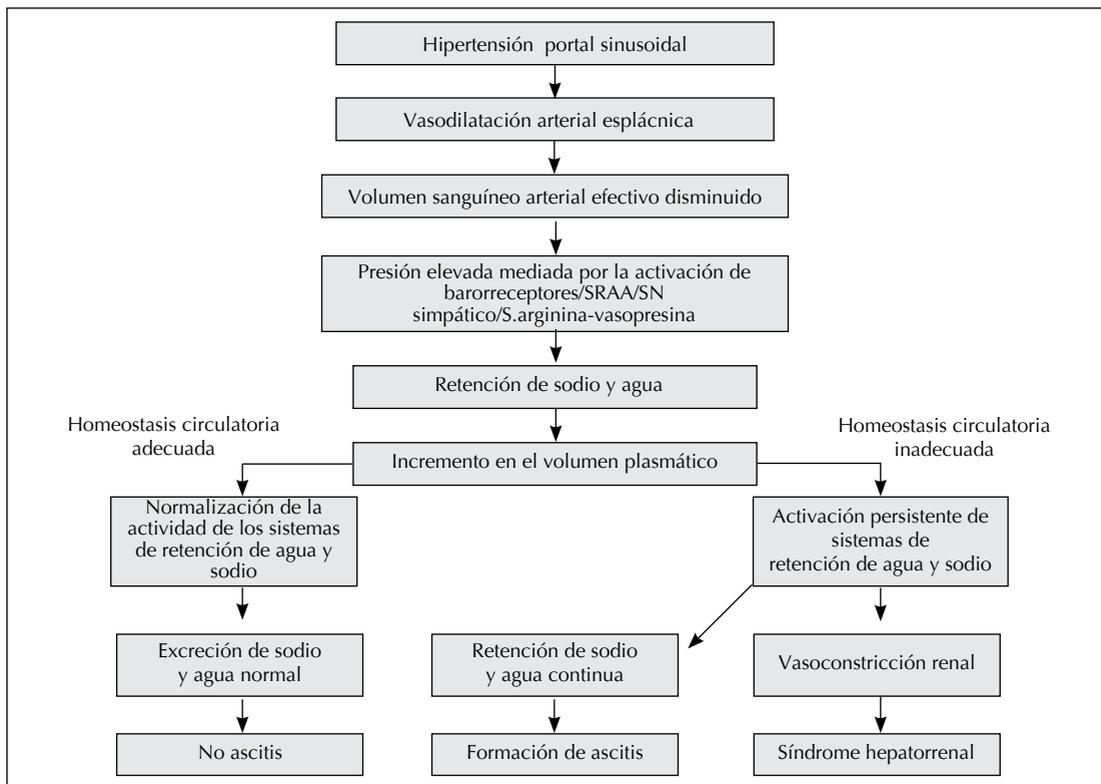


Figura 1. Patogénesis de la formación de ascitis: teoría de la vasodilatación arterial periférica (adaptado de Ginès, Arroyo, et al.¹)

(ii) existe una relación cronológica entre la retención de sodio, la alteración en la función circulatoria y la formación de ascitis; (iii) la disfunción circulatoria en la cirrosis se debe a la vasodilatación arterial en la circulación esplácnica secundaria a HTP; la evidencia sugiere que esta se debe a un incremento en la producción de vasodilatadores (óxido nítrico, glucagón, prostaglandinas, sustancia P y endotoxinas). Las resistencias vasculares en el riñón, el cerebro, los músculos y la piel son normales y en fases avanzadas se encuentran aumentadas; (iv) el bloqueo del efecto vascular de la angiotensina II, la norepinefrina y la hormona antidiurética es asociado con una respuesta hipotensora marcada, indicando que la disfunción circulatoria sería más severa si estos sistemas no estuvieran estimulados para mantener la presión arterial; (v) el grado de alteración en la función renal (retención de sodio, alteración en la excreción de agua libre, disminución en la perfusión y tasa de filtración glomerular) se relaciona con el grado de actividad de los sistemas neurohormales; y (vi) la permeabilidad capilar esplácnica se incrementa con el aumento de la presión portal y la vasodilatación arterial periférica.^{3,4,9}

DEFINICIONES

Los términos empleados definen algunas características importantes de los pacientes con ascitis (tabla 1).

(i) *Ascitis no complicada*: se denomina así a la ascitis no infectada y que no es asociada al desarrollo de SHR. Puede ser graduada de la siguiente manera:

- Grado 1 (leve). Ascitis solo detectada por ecografía.
- Grado 2 (moderado). Ascitis que causa una distensión moderada del abdomen y provoca una deformación simétrica de este.
- Grado 3 (severa). Ascitis a tensión, es decir que causa una tensión severa del abdomen y dificulta la deambulación.

Tabla 1. Estado de la ascitis y su tratamiento

Estado	Severidad	Tratamiento
Grado I	Solo detectable por ecografía	Restricción de sal (dieta)
Grado II	Ascitis moderada	Diuréticos y restricción de sal
Grado III	Ascitis severa/ a tensión	Diuréticos/ paracentesis/dieta/TIPS
Refractaria	Ascitis resistente o intratable	Paracentesis terapéutica/TIPS/TOH

(ii) *Ascitis refractaria*: se denomina así a la ascitis que no puede ser movilizada o que recurre tempranamente (después de la paracentesis terapéutica) y no puede ser satisfactoriamente prevenida por la terapia médica. A su vez, este tipo de ascitis puede dividirse en dos subgrupos:

- *Ascitis resistente a diuréticos*: definida como la ascitis que no responde a la adecuada restricción de sal en la dieta (menos de 90 mmol/día) ni al tratamiento intensivo con diuréticos (160 mg/d de furosemida y 400 mg/d de espironolactona) al menos por una semana.
- *Ascitis intratable con diuréticos*: esta ascitis es la que no puede ser removida debido al desarrollo de complicaciones como consecuencia del uso intensivo de estas drogas.^{4-8,11,12}

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Aproximadamente el 85% de los casos de ascitis en los Estados Unidos de Norteamérica son de etiología cirrótica.^{2,6,7,11} Por lo tanto, la evaluación de la etiología puede resultar obvia después del examen físico. Sin embargo, es importante realizar el diagnóstico diferencial excluyendo otras posibles causas. Las investigaciones iniciales al momento de la admisión deben incluir obligatoriamente la paracentesis diagnóstica, donde debemos

realizar la valoración de la albumina, proteínas totales, el conteo celular de neutrófilos (para la identificación de la peritonitis bacteriana espontánea^a),^{32,36} amilasa, DHL y glucosa, así como la evaluación citológica o PAP de este líquido cuando exista la sospecha de neoplasias malignas.

La valoración de la albúmina nos permitirá calcular la gradiente de albúmina (gradiente sérico - líquido ascítico = albúmina sérica - albúmina líquido ascítico). Si la gradiente es de $\geq 1,1$ g/dl existe HTP; si es de $< 1,1$ g/dl no existe HTP (con 97% de exactitud). Otros exámenes deben incluir: ultrasonografía abdominal para evaluar las características del páncreas, la presencia de nódulos linfáticos, esplenomegalia o tumoraciones hepáticas; análisis sanguíneos para la valoración de urea, creatinina, electrolitos, perfil hepático, tiempo de protrombina y hemograma completo para valorar el recuento plaquetario, y si realizamos cultivo de líquido ascítico, este debe hacerse en frascos de hemocultivo para mejorar el rendimiento de la prueba.

Las complicaciones serias de la paracentesis son extremadamente raras (se ha reportado hemoperitoneo y perforación abdominal en 1/1000 procedimientos). La paracentesis no está contraindicada en pacientes con coagulopatía, excepto si hay coagulación intravascular diseminada (CID), y generalmente no requiere el uso de transfusión de plasma fresco congelado o plaquetas.^{2-8,30,31,33}

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ascitis en el paciente cirrótico se puede dividir en dos etapas: en la primera no necesitamos hacer uso de diuréticos y en la segunda usamos este tipo de fármacos. Cabe destacar que el reposo absoluto, que antes se planteaba como un mecanismo que favorecería la diuresis, no se

encuentra dentro de las medidas utilizadas actualmente en la práctica clínica.

Terapia no diurética

- *Restricción de sodio en la dieta:* la retención renal de sodio es el principal fenómeno responsable de la retención de líquidos y la formación de ascitis, y sucede meses antes del deterioro del aclaramiento de agua libre. La pérdida de líquido y los cambios en el peso están por tanto directamente relacionados con el equilibrio de sodio. La reducción de la ascitis y los edemas requiere entonces la inducción de un balance negativo de sodio. Esto significa que la excreción urinaria de sodio, sumada a las pérdidas insensibles de este, debe exceder las ingestas de sodio a fin de reducir la ascitis.
- *Restricción de líquidos:* no se indica a menos que el sodio sérico sea < 120 mmol/l (aclaramiento de agua libre disminuido). En la actualidad se viene utilizando agentes diuréticos acuosos (“acuareéticos”) como los antagonistas de los receptores V2 (vaptanes) o los receptores agonistas de kappa-opioide con resultados alentadores en un porcentaje de pacientes en los que la hiponatremia hipervolémica es la manifestación principal.

Terapia con diuréticos

Una terapia inicial convencional consiste en dosis individuales por la mañana de espironolactona 100 mg, o espironolactona 100 mg + furosemida 40 mg. Si la pérdida de peso y la natriuresis son inadecuadas, la dosis de espironolactona en monoterapia se aumentará a 200 mg diarios y en caso necesario hasta 400 mg diarios, o las dosis de ambos, furosemida y espironolactona, se aumentarán simultáneamente, manteniendo la proporción entre las dos dosis (100/40, 200/80 mg/d, etc.) para facilitar el mantenimiento de normokalemia. Las dosis máximas son de 160 mg/día para

^a Sobre el tema, consúltese el artículo de los doctores Juan J. Suárez Martínez y María J. Suárez Dávalos, p. 241.

furosemida y 400 mg/día para espironolactona. Se ha propuesto la dosis diaria única por la mañana porque maximiza la adherencia y previene la nicturia.

Preferimos usar la terapia combinada porque nos permite la remoción más rápida de la ascitis y prevenir los trastornos hidroelectrolíticos así como los efectos indeseables de la espironolactona (hiperkalemia y ginecomastia dolorosa). La espironolactona no actuará sino hasta después de unos días de haber empezado el tratamiento, por eso la corrección de las dosis no debería realizarse antes del quinto día de tratamiento.⁶⁻⁸

Amiloride y triamterene son sustitutos de la espironolactona y pueden ser utilizados para aminorar los efectos adversos de este fármaco. La furosemida puede mantenerse temporalmente como monoterapia si existe hipokalemia. Si hay edema, no existe límite para la pérdida de peso diario (aunque algunos autores recomiendan no exceder 1 kg/d). Una vez solucionado el edema, la pérdida máxima de peso diario debe ser de alrededor de 0,5 kg para evitar el aumento de la uremia por la depleción del volumen intravascular.

Si el paciente responde al tratamiento médico no es necesaria la hospitalización. Se hace seguimiento del peso, los síntomas ortostáticos, los electrolitos séricos, la urea y la creatinina; la concentración de sodio en orina se mide si la pérdida de peso es inadecuada. Si el sodio en orina es >0 y <100 mmol/l, o si se sospecha ascitis refractaria o no cumplimiento de la dieta, se debe medir la excreción de sodio en orina en 24 horas. Los pacientes que excretan >78 mmol/día y que no están perdiendo peso, deben recibir consejos sobre la restricción de la ingesta de sodio. Los pacientes que no pierden peso pero excretan <78 mmol/día, deben ser tratados con dosis más altas de diuréticos.

Paracentesis seriadas de gran volumen

Si existe ascitis a tensión que provoque síntomas clínicamente significativos, como

tratamiento inicial para aliviarlos se puede realizar una paracentesis de gran volumen (>5 l) con seguridad, sin afectar negativamente la hemodinámica. Sin embargo, es aconsejable la infusión endovenosa de albúmina a razón de 6-8 g/l de líquido ascítico extraído. Para prevenir la acumulación de líquidos, se instaurará una dieta libre de sodio y un tratamiento con diuréticos siguiendo las consideraciones anteriormente mencionadas.

Indicaciones para discontinuar los diuréticos

Los diuréticos deberán ser discontinuados si durante su uso se presenta algunas de las siguientes condiciones clínicas: encefalopatía, sodio sérico <120 mmol/l a pesar de la restricción de líquidos, creatinina sérica $>2,0$ mg/dl, manifestaciones secundarias clínicamente importantes producidas por la espironolactona (ginecomastia dolorosa, hipercalemia y acidosis metabólica).

Tratamiento de la ascitis refractaria

La ascitis refractaria se define como una sobrecarga de líquidos que no responde a la restricción sódica en la dieta de 88 mmol/día ni al tratamiento diurético con dosis máximas (furosemida 160 mg/d + espironolactona 400 mg/d), en ausencia de la toma de inhibidores de la prostaglandina tales como antiinflamatorios no esteroideos. La ascitis también se considera refractaria cuando hay intolerancia a los diuréticos o cuando existe recurrencia temprana (p. ej., tras una paracentesis terapéutica). Los indicadores de falla del tratamiento diurético incluyen la pérdida de peso mínima o nula acompañada de excreción inadecuada de sodio en orina (<78 mmol/día). Menos del 10% de los pacientes con ascitis como complicación de una cirrosis cumple el criterio de la definición de ascitis refractaria.^{20-27,35,37}

Las opciones de tratamiento para pacientes refractarios incluyen:

Paracentesis total / seriadas de gran volumen

La paracentesis terapéutica total (extracción completa de la ascitis en una única sesión) o las paracentesis seriadas de gran volumen (6-10 litros) son seguras y efectivas en el control de la ascitis refractaria.^{6-8,13,37}

En pacientes sin excreción de sodio urinaria y con una dieta de 88 mmol de sodio diario, la frecuencia necesaria de la paracentesis es de una cada dos semanas, aunque esto varía de acuerdo con la magnitud de las extracciones.

Además, la frecuencia está influenciada por el grado de cumplimiento de la dieta baja en sodio. El contenido de sodio en el líquido ascítico es de alrededor de 130 mmol/l. Por lo tanto, 6 litros de paracentesis eliminarán 780 mmol de sodio.

Los pacientes que ingieran 88 mmol de sodio por día y excreten 10 mmol de sodio en pérdidas no debidas a la orina y sin sodio en la orina, retienen 78 mmol de sodio por día. Por lo tanto, una paracentesis de 6 litros elimina el sodio retenido por un período de 10 días, y una paracentesis de 10 litros elimina el sodio retenido de aproximadamente 17 días.

Los pacientes con excreciones de sodio mayores de cero requieren paracentesis con menos frecuencia.

Los pacientes que requieran paracentesis de 10 litros con mayor frecuencia que cada dos semanas probablemente no están cumpliendo con la dieta baja en sodio.

Una reposición de coloide intravenosa (p. ej. albúmina 6-8 g/l) es recomendable inmediatamente después de una importante paracentesis (>5 l) para minimizar una hipovolemia intravascular, activar los sistemas vasoconstrictores y antinatriuréticos, y evitar un fallo de la función renal.

Si la paracentesis es <5 l, es innecesario un reemplazo con albumina y puede utilizarse haemacel o poligelina a razón de 150 ml de estas soluciones por cada litro de ascitis extraído.

Shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)

El TIPS es un procedimiento radiológico invasivo que se comporta funcionalmente como una anastomosis latero-lateral entre la vena porta y la vena hepática. Disminuye significativamente la presión portal sinusoidal y mejora la excreción renal de sodio.^{11,16-20}

Los TIPS han demostrado ser mejores que las paracentesis en el control a largo plazo de la ascitis; sin embargo, tienen algunas desventajas y contraindicaciones (tabla 2) y no parecen mejorar de manera significativa la supervivencia en comparación con las paracentesis evacuatorias. Existe un 20 a 30% de posibilidades de desarrollar encefalopatía después de la colocación de TIPS y hasta 70% de posibilidades de oclusión al primer año de instalados si se usa dispositivos no recubiertos.^{17-23,35}

Anastomosis peritoneovenosa

La anastomosis peritoneovenosa (p. ej. Le-Veen o Denver) ha demostrado tener una escasa permeabilidad a largo plazo. Está asociada a demasiadas complicaciones, incluyendo la fibrosis peritoneal, y no confiere una relativa ventaja en la supervivencia a la terapia estándar. La anastomosis peritoneovenosa debe reservarse para aquellos pacientes resistentes a los diuréticos que no son candidatos a trasplante hepático, a TIPS, ni a paracentesis seriadas de gran volumen debido a sus múltiples cicatrices quirúrgicas.^{23,25,26}

Tabla 2. Contraindicaciones para el uso de TIPS

- Edad >65-70 años
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Sepsis
- Trombosis portal con transformación cavernomatosa
- Child - Pugh >12
- Encefalopatía grado III-IV
- Poliquistosis hepática
- Tumores malignos de hígado

Trasplante hepático^b

En un paciente con cirrosis, el desarrollo de una ascitis refractaria con una terapia médica estándar está asociado con una supervivencia aproximada a los 6 meses del 50% y del 25% a los 12 meses. Por tal razón, los pacientes con ascitis refractaria deben ser evaluados para definir su ingreso a una lista de espera para trasplante hepático (TOH).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier R. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. 2.^a ed. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2005. p. 204-12.
2. García Leiva J, Martínez J, Estradas J, Torre A, Uribe M. Pathophysiology of ascites and dilutional hyponatremia: contemporary use of aquaretic agents. *Ann Hepatol* 2007; 6(4):214-21.
3. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:S69-S89.
4. Wongcharatrawee S, García-Tsao G. Portal hypertension: clinical management of ascites and its complications. *Clin Liver Dis* 2001;5(3):833-50.
5. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
6. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55:1-12.
7. Runyon B. AASLD Practice Guideline: management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;34:1-16.
8. Yu A, Hu K. Management of ascites. *Clin Liver Dis* 2001;5(2):541-68.
9. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151-7.
10. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-76.
11. Kuiper JJ, De Man RA, Van Buuren HA. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 26(Suppl 2):183-93.
12. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-76.
13. Ginès A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
14. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;49:729-37.
15. Ruiz-Del-Árbol L, Urman J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, et al. SBP and the pathogenesis of renal failure – the hidden triangle. *Gastroenterology* 2003;127:352-4.
16. Boyer T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003;124:1700-25.
17. Bureau C, García-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene - coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-75.
18. Rosemurgy A, Zervos E, Clark W, Thometz D, Black T, Zwiebel B, et al. TIPS versus peritoneovenous shunt in the treatment of medically intractable ascites: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2004;239:883-91.
19. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.
20. Sanyal A, Genning C, Reddy K, Wong F, Kowdley K, Benner K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-41.
21. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, García-Tsao G, Kamath P, Ruiz-Del-Árbol L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.

^b Sobre el tema, consúltense el artículo del Dr. Luis S. Marsano Obando, p. 279.

22. Chalasani N, Clark W, Martin LG, Kamean K, Khan K, Patel N, et al. Determinants of Mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000;118:138-44.
23. Briglia A, Anania F. Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology, and intervention. *Crit Care Clin* 2002;18(2):345-73.
24. Sherman D, Fish D, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):269-78.
25. Bataller R, Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Pathophysiology of liver disease: hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2000;4(2):487-507.
26. Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:739-47.
27. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999; 353(9194):294-5.
28. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-Del-Árbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-9.
29. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-63.
30. Sherlock S, Dooley J. Spontaneous bacterial peritonitis. En: *Disease of the Liver and Biliary System*. 11.ª ed. Blackwell Science; 2002. p. 132-4.
31. Sola R, Soriano G. Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:351-4.
32. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
33. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
34. Moreau R, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002;50:90-4.
35. Guevara M, Ginès P, Bandi C, Gilibert R, Sort P, Jiménez W, García-Pagan JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.
36. Guarner C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella M, Vila M. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-9.
37. Berenguer J, Bruguera M, García M, Sáez L. Tratamiento de las enfermedades hepatobiliares. 2.ª ed. Madrid: AEEH; 2001. p. 105-9.

⇐ JAVIER DÍAZ FERRER



Síndrome hepatorenal

JUAN J. SUÁREZ MARTÍNEZ, MARÍA J. SUÁREZ DÁVALOS ◀

DEFINICIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) se define como un trastorno funcional potencialmente reversible y recidivante de aparición espontánea o secundario a un factor precipitante. Se caracteriza por un conjunto de síntomas y signos de falla renal aguda: oliguria-anuria, elevación de azoados y disminución de la diuresis.

El desarrollo del SHR se relaciona con mayor frecuencia a cirrosis hepática descompensada, hipertensión portal y ascitis; también a insuficiencia hepática aguda grave o en el contexto de una hepatitis alcohólica severa. Se asocia a una disfunción extrema hepática, circulatoria sistémica y renal. Constituye una complicación de mal pronóstico.^{1,2}

INCIDENCIA

Según las estimaciones realizadas, el SHR se presenta aproximadamente en 10% de los pacientes hospitalizados con ascitis.

Estudios más recientes establecen que está presente en el 22% de pacientes con ascitis seguidos por un período de 3,5 años y en el 49% de los pacientes hospitalizados consecutivamente por falla renal, 38% de las cuales se asociaron a infección.^{3,4}

CLASIFICACIÓN

El SHR se ha clasificado en los tipos 1 y 2 (tabla 1). El tipo 1 se caracteriza por un inicio brusco y ascenso rápido y progresivo de la creatinina sobre 2,5 mg/dl (al doble de la cifra inicial) en un período corto de tiempo (menos de 2 semanas). Suele presentarse en el contexto de una insuficiencia hepática aguda grave. La supervivencia es muy baja (menor a 2 semanas) si no se trata o se realiza un trasplante hepático (TH).

El tipo 2 es de aparición más insidiosa, con una reducción moderada y estable de la función renal y un ascenso más lento y mantenido de la creatinina (entre 1,5 y 2mg/dl). Suele ocurrir en pacientes con una función

Tabla 1. Tipos de SHR

Tipo 1:	Alteración rápida y progresiva de la función renal definida por la duplicación de la creatinina sérica inicial hasta un valor superior a 2,5 mg/dl (220 μ mol/l) o la reducción del 50% en el aclaramiento inicial de creatinina en 24 horas hasta un valor inferior a 20 ml/min en un período inferior a 2 semanas.
Tipo 2:	Alteración lenta y progresiva de la función renal definida por una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl (130 μ mol/l)

Fuente: Reproducido de Guevara⁶ con modificaciones.

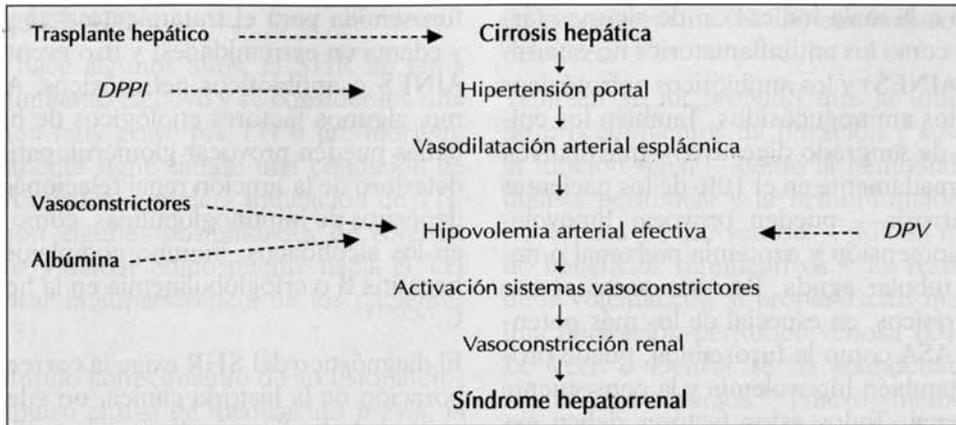


Figura 1. Patogénesis y propuestas de tratamiento del SHR en la cirrosis hepática (reproducido de Guevara⁶ con modificaciones)

hepática más conservada, frecuentemente acompañando a la ascitis refractaria al tratamiento diurético. La sobrevida es de hasta 6 meses.^{1,2,5}

En ambos tipos, la elevación de azoados (creatinina, nitrógeno ureico) es discreta y no alcanza los niveles observados en la insuficiencia renal aguda de otras etiologías. Esto se debe a la disminución de la producción de estos compuestos de degradación proteica a nivel muscular y de su metabolismo hepático, relacionados con la atrofia muscular y el fallo en el ciclo de la urea en el hígado.

PATOGENIA

La patogénesis del SHR está relacionada con una disfunción circulatoria extrema cuyo escenario es el lecho vascular renal, caracterizada por una vasoconstricción severa a nivel de la corteza renal. Es provocada por la activación intensa de los sistemas reguladores presores y de volemia (simpático, renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina) que supera a los mediadores contra-reguladores vasodilatadores (prostaglandinas, factor natriurético atrial, etc.). Estos factores generan un desequilibrio hemodinámico mantenido e intenso, con vasodilatación esplácnica, circulación hiperdinámica, gasto cardíaco elevado,

severa vasoconstricción periférica (extremidades y cerebro) e hipovolemia efectiva. Por lo descrito, guarda una estrecha relación con la presencia de hipertensión portal severa, el desarrollo importante de ascitis de difícil manejo o refractaria e hiponatremia dilucional (figura 1). En diversas circunstancias se sumará un factor precipitante que empeora y desencadena este síndrome.^{2,7-9}

FACTORES PRECIPITANTES

El SHR generalmente se presenta sin un desencadenante específico, aunque en otros casos concurren factores que lo precipitan. Las infecciones, en especial la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), se relacionan con la presencia de este síndrome hasta en la tercera parte de los pacientes a pesar del tratamiento adecuado, es decir sin antibióticos nefrotóxicos.^{1,2,10,11}

Otro factor claramente precipitante del SHR, observado hasta en el 15% de los casos, es el tratamiento de la ascitis a tensión o refractaria con la realización de una paracentesis evacuadora, cuando esta supera los 5 litros y no se ha administrado un expansor de volumen.^{12,15}

El diagnóstico del SHR plantea dificultades cuando hay otros factores intercurrentes

debido a la mala indicación de algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los antibióticos nefrotóxicos como los aminogucósidos. También los episodios de sangrado digestivo —que ocurren aproximadamente en el 10% de los pacientes con cirrosis— pueden provocar hipovolemia, hipotensión y azotemia prerrenal o necrosis tubular aguda. Por otra parte, el uso de diuréticos, en especial de los más potentes de ASA como la furosemida, puede provocar también hipovolemia y la consecuente falla renal. Todos estos factores deben excluirse para realizar un diagnóstico correcto del SHR, sin embargo, pueden actuar como posibles contribuyentes en algún momento.¹⁴

FACTORES PREDICTIVOS

Se ha descrito varios factores predictivos que guardan relación con la disfunción circulatoria renal para el desarrollo del SHR en pacientes con cirrosis y ascitis, a saber: una severa retención urinaria de sodio, la presencia de hiponatremia dilucional, hipotensión arterial (presión arterial media <80 mmHg) y bajo gasto cardíaco.^{15,16}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para precisar el diagnóstico del SHR y descartar otras posibles causas que podrían presentar los pacientes con hepatopatía aguda y crónica relacionada con falla renal, se han desarrollado criterios diagnósticos.^{2,17} En 1996, el Club Internacional de la Ascitis estableció que los pacientes debían cumplir todos los criterios mayores; los menores solo actuarían como refuerzos diagnósticos (tabla 2). Gran parte de los criterios mayores están dirigidos a descartar otras posibles causas de falla renal que pueden ocurrir en estos pacientes, como: azotemia prerrenal secundaria a hipotensión e hipovolemia por sangrado digestivo; deshidratación por diarrea secundaria a dosis excesiva de laxantes (lactulosa o lactitil); diuréticos como la

furosemida para el tratamiento de la ascitis y edema en extremidades; y uso eventual de AINES o antibióticos nefrotóxicos. Asimismo, algunos factores etiológicos de hepatopatías pueden provocar glomerulopatías con deterioro de la función renal relacionada con depósitos de inmunoglobulinas, como la IgA en los alcohólicos, inmuno-complejos en la hepatitis B o crioglobulinemia en la hepatitis C.^{1,2,17-19}

El diagnóstico del SHR exige la correcta elaboración de la historia clínica, un adecuado control de la diuresis diaria y la realización de exámenes de laboratorio básicos: azoados (creatinina y BUN), electrolitos (Na y K), osmolaridad en sangre y orina, elemental y microscópico de orina (EMO), proteinuria en 24 horas (en caso de indicios de proteinuria en el EMO), y una ecosonografía renal; todos los cuales permitirán aplicar criterios diagnósticos de confirmación o exclusión.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del SHR según el Club Internacional de la Ascitis

<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl (133 μmol/l) y/o aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min en 24 horas. • Ausencia de mejoría (descenso de creatinina y mejora en el aclaramiento de creatinina) luego de 48 horas de suspender diuréticos y administración de albúmina como expansor plasmático (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d). • Ausencia de <i>shock</i>, deshidratación o tratamiento actual con medicamentos nefrotóxicos. • Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal, manifestada por proteinuria inferior a 500 mg/24h y/o microhematuria (<50 hematíes/campo), y de signos de uropatía obstructiva demostrada en una ecografía renal. <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumen urinario ≤500 ml/24h. • Sodio urinario (NaU) inferior a 10 mEq/l. • Hiponatremia menor de 130 mEq/l. • Osmolaridad urinaria mayor que la plasmática.
--

Fuente: Cárdenas, *et al.*²⁰

TRATAMIENTO

Hasta hace algunos años, el SHR no tenía un tratamiento efectivo y se consideraba una situación muy grave pre TH o pre mortem. Actualmente sigue siendo una condición de mal pronóstico con clara indicación de TH, pero con algunas posibilidades de revertir, mejorar y actuar como puente hacia el TH y mejorar la supervivencia de los pacientes (tabla 3).

El profundo conocimiento de su fisiopatología impulsó el uso de medicación previa, la que fue parcialmente efectiva y en otros casos ineficaz, como los vasodilatadores renales (p. ej. la dopamina), la inyección de prostaglandinas intravenosas o intraarteriales (PGA1 y PGE2), el misoprostol (un análogo de la PGE1), la N-acetil-cisteína y el captopril, un inhibidor de la enzima de conversión

de la angiotensina (IECA) con incluso efecto deletéreo.²¹⁻²⁴

También se ha probado que la utilización de procedimientos de filtración y sostén de la función renal —como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y la hemofiltración arterio-venosa y veno-venosa— no han mostrado beneficios significativos.²⁵ La restitución de la volemia con la propia ascitis mediante una derivación peritoneo venosa (DPV) de Le Veen o Denver se ha abandonado por sus efectos adversos.²⁶ Nuevos métodos de filtración como el MARS y el Prometheus están todavía por demostrar su utilidad.^{27,28}

La corrección de la hipertensión portal mediante la derivación percutánea porto-sistémica intrahepática (TIPS por sus siglas en inglés) ha demostrado algún efecto positivo y resultados variables, pero todavía por ser evaluados en estudios comparativos más amplios. Es posible que en el SHR tipo 2 tenga mayor indicación, pero se requieren mayores evidencias.²⁹

Recientemente, el uso de vasoconstrictores con efecto selectivo sobre la circulación esplácnica ha pasado a ser el mejor tratamiento. En la literatura se ha probado y descrito el uso de agonistas alfa-adrenérgicos como la norepinefrina o midrodine, un análogo de la somatostatina como el octreotide y análogos de la vasopresina como la ornipresina y terlipresina.

De todos los descritos, los análogos de la vasopresina, en especial la terlipresina, han ganado aceptación general, basada en los resultados publicados sobre todo en Europa. Estos análogos tienen una acción predominante sobre los receptores vasopresina 1 (V1), suprimiendo los sistemas vasoconstrictores endógenos activados, y mejorando la volemia efectiva, la perfusión renal y el filtrado glomerular, con descenso y normalización de los azoados.^{8,15} De la experiencia acumulada y publicada se aprendió que su prescripción está indicada en el SHR tipo 1. También se ha demostrado que su uso debe

Tabla 3. Tratamientos del SHR

Vasoconstrictores	
• Terlipresina:	1 mg/4-6 h en bolo IV Incrementar a 2 mg/4-6 h al 3.º día si no hay respuesta + albúmina 1 g/kg/d, seguida de 20-40 g/d*
• Norepinefrina:	0,5-3 mg/h en infusión continua IV + albúmina 1 g/kg/d, seguida de 20-40 g/d*
• Midodrine:	7,5 mg 3 veces al día por vía oral Incrementar a 12,5 mg 3 veces al día si no hay respuesta + octreotide 100 µg (hasta 200 µg) 3 veces al día + albúmina 1 g/kg/d, seguida de 20-40 g/d**
Trasplante hepático	
Otros:	
• Derivación percutánea portosistémica intrahepática (TIPS)***	
• Derivación peritoneo venosa (Le Veen o Denver) ?	
• Terapia de reemplazo renal y otras:	
– Hemodiálisis ?	
– Diálisis peritoneal ?	
– Hemofiltración (MARS, Prometheus) ?	
* Guidelines EASL-2010; ** Guidelines AASLD-2009; *** posible utilidad en el SHR tipo 2.	

Fuente: Traducido y modificado de Pereira³⁹

ser prolongado —entre 7-15 días—, pues las alteraciones no se corrigen en forma inmediata. Las dosis no han sido del todo determinadas y probablemente deban ser individualizadas y ajustadas de acuerdo con la respuesta. Este tratamiento no está exento de efectos adversos —sobre todo de isquemia cardiaca— en aproximadamente el 10% de los pacientes que recibe esta medicación. No existe suficiente evidencia que sustente que este tratamiento aumente la supervivencia de los pacientes.³⁰⁻³³

El uso concomitante de albúmina como expansor de volumen tiene un efecto aditivo benéfico. La respuesta al tratamiento suele mantenerse con escasa recidiva y el retratamiento también es efectivo.^{30,31,35}

La terlipresina se administra en bolos intermitentes por vía intravenosa y tiene menos efectos adversos isquémicos que la ornipresina. Las dosis administradas fluctúan entre 0,5 a 2 mg cada 4 horas. Es conveniente comenzar con dosis bajas de 0,5 a 1 mg cada 4 a 6 horas, con aumentos escalonados según la tolerancia y la respuesta, definida como una reducción mayor del 25% del valor de la creatinina sérica previa al tratamiento.^{32,33}

La ornipresina se administra en infusión continua intravenosa y tiene efectos adversos isquémicos hasta en el 30% de pacientes. Las dosis fluctúan entre 1 y 6 UI/h. Se debe comenzar con dosis bajas de prueba y tolerancia inicial de 1 a 2UI/h, y aumentarlas de acuerdo con la tolerancia y respuesta cada 2-3 días.³⁴

Como una alternativa menos costosa, aunque con menos publicaciones que evalúen su riesgo-beneficio, se plantea el uso de la norepinefrina en dosis que varían entre 0,5 a 3 mg/h en infusión continua intravenosa. Debería también usarse con albúmina.³⁵

El midodrine a dosis de 7,5-12,5 mg 3 veces al día junto con octeotride a dosis de 100-200 μ g subcutáneo 3 veces al día y albúmina es el tratamiento preconizado en Estados

Unidos de Norteamérica, donde el uso de la terlipresina aún no ha sido aprobado.³⁶

El TH sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave y cirrosis que desarrollan el SHR porque cura la enfermedad hepática causante del fallo funcional renal. Sin embargo, el TH en pacientes con SHR se asocia con una mayor morbimortalidad (complicaciones postoperatorias y mayor estancia en cuidados intensivos) y una supervivencia a largo plazo ligeramente inferior en comparación con los trasplantados que no presentan esta complicación. Lamentablemente, la urgencia de esta complicación y la falta de donantes a tiempo limitan la aplicabilidad del TH en estos pacientes.^{37,38}

PREVENCIÓN

La administración de albúmina como expansor plasmático en la realización de paracentesis evacuadora mayor a 5 litros previene la disfunción circulatoria secundaria a este procedimiento, que llevaría a un SHR.⁴⁰ También es efectiva la administración concomitante de albúmina con los antibióticos en caso de PBE, como prevención indirecta, pues se ha confirmado que disminuye el desarrollo de SHR, incluso mejorando la supervivencia.^{11,41} Por otra parte, el uso de pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), ha probado que disminuye en forma significativa el desarrollo de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave.⁴²

PRONÓSTICO

Se ha mencionado varias veces en este artículo que el SHR tiene un pronóstico muy ominoso, con alta mortalidad a corto plazo e indicación preferente y a veces urgente de TH. El 80-100% de los pacientes con SHR-1 sin tratamiento fallece a las 2 semanas. La mortalidad es mayor en el SHR tipo 1 que en el tipo 2: 1 mes frente a 6 meses aproximadamente.

Hoy en día, el tratamiento con medicación vasoconstrictora y el TH han mejorado la supervivencia de estos pacientes.^{3-5,8,10,16,41}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
- Montoliu S, Ballesté B, Planas R, Álvarez MA, Rivera M, Miquel M, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:612-22.
- Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilibert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488-96.
- Alexandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome. Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-9.
- Guevara M. Tratamiento del síndrome hepatorenal. Progresos en hepatología. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:270-4.
- Epstein M, Berck DP, Hollemberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Ann J Med* 1970;49:175-85.
- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-90.
- Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935-46.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.
- Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27(5):1227-32.
- Ginès P, Tito Ll, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94(6):1493-502.
- Ginès P, Angeli P, Lenz K, Moller S, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397-417.
- Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, characteristics, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-6.
- Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59:105-10.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229-36
- Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):233-47.
- Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
- Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(9):517-26.
- Cárdenas A, Ginès P, Rodés J. Complicaciones renales. En: Schiff E, Sorrel M, Maddrey W, editores. Hígado. Marban; 2007. p. 495-508.
- Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, et al., editores. Ascites and renal dysfunction in liver diseases. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 492-510.
- Ginès A, Salmerón JM, Ginès P, et al. Oral misoprostol or intra-venous prostaglandin E₂ does not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol* 1993;17:220-6.
- Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999;353(9149):294-5.

24. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggioro Q, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104(2):588-94.
25. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, et al. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;68:362-7.
26. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991; 325:829-35.
27. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (AOCLF). The RELIEF Trial. *J Hepatol* 2010;52:S459-S460.
28. Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S, Hergert-Rosenthal S, Treichel U, et al. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and absorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010;52 (Suppl 1):S3.
29. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123:1839-47.
30. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Efficacy and outcome. *Hepatology* 2002;36:941-8.
31. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-5.
32. Sanyal A, Boyer T, García-Tsao G, et al. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome (HRS). *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
33. Martin Llahi M, Pepin MN, Guevara G, et al. Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
34. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Ornipressin for the treatment of hepatorenal syndrome (HRS) type I: results of long-term therapy or retreatment. *Hepatology* 1999;30:870-5.
35. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al. Noradrenalin vs. terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499-505.
36. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40:55.
37. Rimola TA, Morris CA, Goldstein RM, et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428-30.
38. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepatorenal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):478-82.
39. Pereira G, Guevara M, Ginès P. Management of hepatorenal syndrome. En: Ginès P, Forns X, Abraldes J, et al., editores. *Therapy in liver diseases*. Elsevier-Doyma; 2011. p. 227-33.
40. Navasa M, Feu F, García-Pagan JC, Jiménez W, Llach J, Rimola A, et al: Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355-60.
41. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
42. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:1637-48.

⇐ JUAN J. SUÁREZ MARTÍNEZ

⇐ MARÍA J. SUÁREZ DÁVALOS



Peritonitis bacteriana espontánea

JUAN J. SUÁREZ MARTÍNEZ, MARÍA J. SUÁREZ DÁVALOS ◀

DEFINICIÓN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como la infección del líquido ascítico previamente estéril. Se caracteriza por la inflamación peritoneal provocada por una infección monobacteriana que coloniza el líquido ascítico.¹

En la actualidad, la PBE incluye las variantes de bacterioascitis y ascitis neutrocítica cultivo negativa. La primera consiste en la colonización del líquido ascítico por bacterias confirmada por cultivo en ausencia de una reacción inflamatoria [polimorfonucleares (PMN) $<250/\text{mm}^3$], que se debe considerar como una variante precoz de la PBE. En la segunda existe un proceso inflamatorio (PMN $>250/\text{mm}^3$) pero sin confirmación bacteriológica por cultivo, la que se acepta como una PBE con cultivo bacteriano falsamente negativo.^{2,3}

La PBE se conoce también como peritonitis bacteriana primaria para distinguirla de la secundaria, que es provocada por distintos procesos abdominales infecciosos secundarios a una perforación intestinal, contaminación polimicrobiana y también irritación peritoneal. La PBE es una complicación infecciosa frecuente, grave y con mal pronóstico en los pacientes que cursan con ascitis en el contexto de una cirrosis hepática descompensada con hipertensión portal, y tiene clara indicación para enlistar y priorizar el trasplante hepático.⁴⁻⁶

INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE RIESGO

La PBE se presenta en 23% de los pacientes hospitalizados con ascitis. Aproximadamente en la mitad de ellos (50-60%) la infección es extrahospitalaria.^{4,7}

Los estudios clínicos han delimitado un subgrupo de pacientes con cirrosis hepática y ascitis que desarrollan con más frecuencia PBE. Más del 70% ocurre en pacientes con una insuficiencia hepática importante (Child-Pugh C). También se considera un factor de riesgo significativo el antecedente de una hemorragia digestiva. La PBE guarda una estrecha relación con el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, que favorece la traslocación bacteriana, y con una disfunción de las células de Kupffer. Quizá el factor predictivo más importante para el desarrollo de una PBE sea un bajo contenido proteico ($<10\text{g/l}$) en el líquido ascítico, que incrementa el riesgo en hasta 6-10 veces.⁸⁻¹²

CUADRO CLÍNICO Y FORMA DE PRESENTACIÓN

En un número importante de enfermos, la PBE puede cursar sin un cuadro clínico característico. Por eso, debe sospecharse en todo paciente con ascitis que requiere hospitalización, con mayor razón si existe deterioro y hay falla renal o encefalopatía hepática. Hasta

un 13% puede ser totalmente asintomático, por lo que se considera obligatorio realizar una paracentesis diagnóstica en todo paciente hospitalizado con ascitis.⁴

Por otro lado, hay pacientes que muestran un conjunto de síntomas y signos muy sugerentes de este trastorno como: febrícula o franca fiebre (recuérdese que una gran mayoría de pacientes cirróticos suelen tener hipotermia), dolor abdominal difuso (generalmente leve) y signos de rebote peritoneal en presencia de ascitis casi siempre significativa. La encefalopatía hepática con alteración del estado mental sin otra causa desencadenante puede ser también una forma de presentación. En pacientes ambulatorios, la detección de leucocitosis, acidosis metabólica y hiperazoemia como alteraciones en los exámenes de laboratorio también plantea la posibilidad de PBE. El íleo paralítico, la hipotensión arterial y la hipotermia pueden ser formas de presentación en la PBE avanzada e implican un mal pronóstico.⁴

ETIOLOGÍA

La PBE se relaciona con una infección bacteriana del líquido ascítico provocada por una cepa de bacterias. Las predominantes son las enterobacteriaceas gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella*), cuyos focos primarios de infección suelen localizarse en el tubo digestivo o en las vías urinarias. En segundo lugar se encuentran las bacterias cocobacilos grampositivos (neumococo, estreptococo), que suelen provenir de infecciones respiratorias o cutáneas. Menos comunes son las infecciones por anaerobios del género *Clostridium*. En las formas nosocomiales, suelen predominar los gérmenes más agresivos como el *Stafilococo aureus* meticilin resistente o cepas encapsuladas de *E. coli*, asociados con una mayor mortalidad.^{13,14}

PATOGENIA

La patogenia de la PBE se ha dilucidado a partir de la comprobación de varios fenómenos

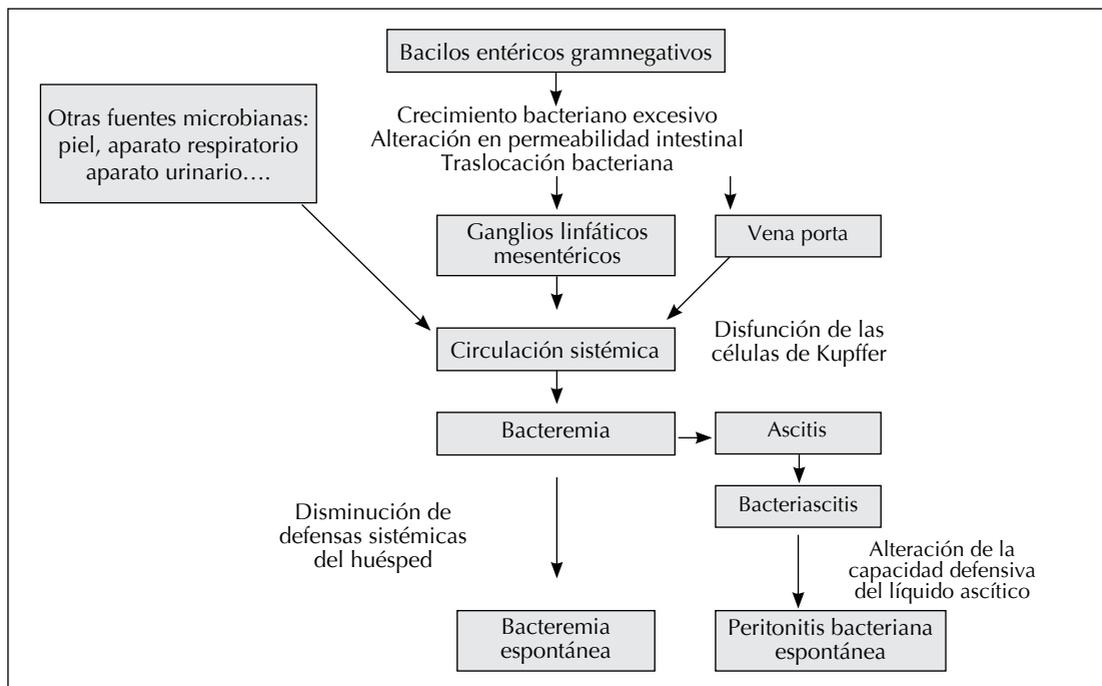


Figura 1. Patogenia de la PBE (reproducido y modificado de Navasa y Arroyo⁹)

que facilitan la colonización bacteriana hacia el líquido ascítico (figura 1). En primer lugar, depende de una falla del sistema de defensa retículo-endotelial hepático, por disfunción de las células de Kupffer, en la filtración de las bacterias procedentes del tubo digestivo por vía portal.^{15,16} En segundo lugar, de características del líquido ascítico que predisponen su colonización por bacterias, permitiendo su proliferación. Estas características son: un bajo contenido en proteínas y disminución del complemento con menor capacidad de opsonización para el reconocimiento y muerte bacteriana.^{12,17-19} En tercer lugar, de un fenómeno de paso de bacterias —sin necesidad de perforación o disrupción parietal— desde la luz intestinal, a través de la pared intestinal, hacia los ganglios mesentéricos, y por estos, a la linfa y el torrente circulatorio para su posterior siembra en el líquido ascítico, proceso conocido como traslocación bacteriana. Este fenómeno, a su vez, se asocia con hipomotilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano, ambos demostrados en pacientes con cirrosis hepática, hipertensión portal, disfunción hepática (más intensa en pacientes Child C) y ascitis.²⁰ También han sido asociados la disfunción de los neutrófilos, factores iatrogénicos como la realización de escleroterapia endoscópica y la colocación de una derivación intrahepática portosistémica o peritoneo venosa.

DIAGNÓSTICO

Luego de la sospecha clínica, el diagnóstico se confirma con una paracentesis diagnóstica (tabla 1). Este procedimiento es simple, bastante seguro y debe realizarse con una adecuada asepsia en la cabecera del paciente. La técnica aconseja realizar la punción generalmente en la fosa ilíaca izquierda, en el tercio distal entre la espina ilíaca antero superior y el ombligo. Los riesgos de la realización de una paracentesis diagnóstica son muy bajos, incluso con la presencia de trastornos de la coagulación. Se han reportado casos de sangrado (hematomas de la pared abdominal

Tabla 1. Diagnóstico de PBE

Ascitis + factores predictivos de riesgo + sospecha clínica o cuadro clínico sugerente: fiebre, dolor abdominal, rebote positivo

- Paracentesis diagnóstica (30 ml):
 - Recuento leucocitario y fórmula (PMN $\geq 250/\text{mm}^3$)
 - pH + estearasa leucocitaria (tira reactiva)
 - Lactoferrina y pro-calcitonina
 - Gram + cultivo
- Hemocultivos

y hemoperitoneo), perforación intestinal, infección en la zona de punción y peritonitis secundaria. La corrección de los trastornos de coagulación previa a su realización no parece ser costo-efectiva.⁴ El uso de una guía ecsonográfica para la punción no es rutinario y solo se justificaría en casos de ascitis tabicada, punción fallida o líquido escaso.

Se debe extraer una pequeña muestra de líquido, generalmente 30 ml, para estudios cito-químico-bacteriológicos que permitan realizar un recuento celular leucocitario y su fórmula, para calcular el número de polimorfonucleares (PMN). Para descartar la posibilidad alternativa de una peritonitis secundaria, también se solicita pH, glucosa y lactato deshidrogenasa.

Es habitual realizar determinaciones de proteínas totales y albúmina en suero y líquido ascítico para caracterizar la ascitis en trasudado o exudado y su relación causal con la hipertensión portal [índice de gradiente de albúmina suero-ascitis (GASA)]. Se lleva a cabo otras tinciones (como BAAR) con la finalidad de descartar tuberculosis y se envía una alícuota a patología para realizar una citología y descartar un compromiso neoplásico.

Hoy se acepta que un recuento de PMN $\geq 250/\text{mm}^3$ es diagnóstico de PBE. Debido a problemas relacionados con la estandarización del recuento, se ha propuesto automatizarlo para obtener un resultado más reproducible y confiable.²¹

La presencia de sangre que contamine la muestra, sea por punción traumática al realizar el procedimiento, coagulopatía severa o por una verdadera ascitis hemorrágica debida a un carcinoma hepatocelular concomitante, exige la corrección del recuento de PMN, restando un neutrófilo por cada 250 hematíes. Reportes recientes mencionan la utilidad de una prueba rápida y poco costosa, como la determinación en tira reactiva de la estearasa leucocitaria en el líquido ascítico. La positividad de la estearasa leucocitaria podría servir para tomar la decisión inmediata de iniciar el tratamiento antibiótico empírico en aquellos lugares donde no se disponga (medio rural o pequeños hospitales) de un recuento celular de PMN confiable. Sin embargo, revisiones sistemáticas más recientes consideran que no debiera utilizarse como método único.²²⁻²⁸ La determinación combinada de pH $\leq 7,35$ y estearasa leucocitaria parecería ser otra aproximación razonable al diagnóstico rápido de PBE.⁴ También se ha preconizado la detección de lactoferrina y pro-calcitonina en el líquido ascítico como marcadores diagnósticos de la PBE, pero están menos disponibles y son más costosos.²⁹⁻³¹

Adicionalmente, el estudio se debe complementar con una coloración Gram, cultivo del líquido ascítico y hemocultivos (50% de los casos de PBE cursa con bacteremia), que podrían confirmar el germen causal de la PBE.³² Desde hace tiempo se conoce el bajo rendimiento diagnóstico de los métodos bacteriológicos como el Gram y los cultivos, solo positivos hasta en un 40%, lo que se explica por la baja concentración o dilución de las bacterias en el líquido ascítico. Se ha reportado que la inoculación inmediata y directa en medios de hemocultivos puede mejorar en más del 80% la detección del agente infeccioso. Por todo ello, el diagnóstico de PBE no se debe basar en la confirmación microbiológica, ni esperar su resultado para iniciar el tratamiento antibiótico empírico.^{4,5,33}

Se aconseja realizar una nueva paracentesis de control a las 48 horas. Esta debería indicar

un descenso en el recuento de PMN por debajo de $250/\text{mm}^3$, indicativo de respuesta al tratamiento.^{7,34-36}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy importante y se debe distinguir de otras causas de peritonitis infecciosas o tumorales, como la tuberculosis peritoneal, la carcinomatosis peritoneal y en especial de la peritonitis bacteriana secundaria, generalmente de resolución quirúrgica. Esta última deberá sospecharse cuando en el estudio del líquido ascítico se detecten: concentración de proteínas mayores a 10 g/l, lactato deshidrogenasa (LDH) superior a la plasmática, glucosa menor de 50 mg/dl, reporte polimicrobiano en el Gram, cultivos o ambos —en especial si se aíslan aerobios u hongos— y ante la falta de respuesta al tratamiento convencional de la PBE.^{37,38}

TRATAMIENTO

La PBE se trata con un régimen antibiótico generalmente empírico de amplio espectro que cubra los gérmenes gramnegativos y grampositivos más frecuentes implicados en esta infección (tabla 2). Los antibióticos con

Tabla 2. Tratamiento de la PBE

PBE complicada:
Medicamentos:
Cefotaxima: 2 g IV cada 12 horas
Ceftriaxona: 2 g IV cada 24 horas
Cefonicida: 2 g IV cada 12 horas
Amoxicilina-ácido clavulánico: 1 g/200 mg IV cada 8 horas
PBE no complicada:
Medicamentos:
Norfloxacin: 400 mg VO cada 12 horas
Ofloxacin: 400 mg VO cada 12 horas
Ciprofloxacina: 500 mg VO cada 12 horas
Duración:
5 días

efectividad probada más descritos, que logran concentraciones adecuadas en el líquido ascítico, han sido las cefalosporinas de tercera generación, en especial la cefotaxima en dosis de 2 g IV cada 12 horas por 5 días. También son efectivas la ceftriaxona (2 g IV cada 24 horas), cefonicida y cefatazidima (2 g IV cada 12 horas).^{7,39,40-44} La amoxicilina-ácido clavulánico (1 g/200 mg IV cada 8 horas) ha demostrado efectividad parecida, pero hay menos estudios publicados.^{45,46} También se han reportado tratamientos con aztreonam, piperacilina/tazobactam y fluorquinolonas.⁴⁷⁻⁵⁰ En el pasado se usaron antibióticos aminoglucósidos como la amikacina y tobramicina, ya abandonados por su potencial nefrotóxico.^{51,52} La ofloxacina, ciprofloxacina y levofloxacina incluso se pueden administrar por vía oral en la PBE no complicada a dosis de 400-750-500 mg cada 12 horas, respectivamente.⁴⁸⁻⁵⁰ El tiempo mínimo de tratamiento con todos estos fármacos debe ser de 5 días, pero algunos lo prolongan hasta completar 7 a 10 días. La tasa de respuesta y resolución al tratamiento antibiótico oscila entre 70 y 90%.⁸

Se ha propuesto también el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas y de macrófagos para revertir o mejorar la fagocitosis

y quimiotaxis.⁵³ Más recientemente, con base en estudios controlados, se ha añadido la infusión de albúmina, un expansor plasmático (1,5 g/kg IV en 6 horas el primer día y 1g/kg el tercer día), asociada al tratamiento antibiótico para prevenir una disfunción circulatoria sistémica que predisponga al desarrollo de síndrome hepatorenal.⁵⁴⁻⁵⁸

PREVENCIÓN

La prevención puede ser primaria y secundaria (tabla 3). La prevención primaria es aceptada en caso de hemorragia digestiva, utilizando norfloxacina (400 mg diarios) o ciprofloxacina (500 mg cada 12 horas por 7 días).⁵⁹⁻⁶³ De manera controvertida y no universalmente aceptada se ha preconizado el tratamiento con norfloxacina a dosis de 400 mg diarios en forma continua en pacientes con bajo contenido proteico en el líquido ascítico (menos de 10 g/l) y deterioro marcado de la función hepática, expresada por una bilirrubina sérica mayor de 2,5-3 mg/dl y un recuento plaquetario menor a 90.000/mm³.⁵⁸

La profilaxis secundaria es aceptada en forma general; incluso está sustentada en estudios de costo-beneficio y se asocia con una mejoría en la supervivencia. Está indicada en todo paciente que ha superado un episodio de PBE.

En estos casos se utiliza norfloxacina (400 mg diarios), ciprofloxacina (500 mg diarios o 750 mg una vez a la semana) y trimetropin/sulfametoxazol (160/800 mg diarios). El tratamiento debería ser indefinido o hasta la realización del trasplante hepático (TH). Parece razonable suspenderlo si el paciente permanece sin ascitis durante un largo período.⁶⁴⁻⁷⁵

Existe mucha preocupación por la aparición de resistencia bacteriana cada vez más frecuente a las quinolonas, que exponen a un alto riesgo de recidivas y complicaciones a estos pacientes.^{76,77} Se ha propuesto la utilización alternativa de proquinéticos, probióticos y fibra fermentable, aunque el tratamiento con lactobacillus ha mostrado ser ineficaz.⁷⁸⁻⁸⁰

Tabla 3. Profilaxis de la PBE

<p>Prevención primaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postsangrado gastrointestinal • Ascitis: proteínas <10 g/l, bilirrubina total >2,5-3 mg/dl, <90.000 plaquetas* <ul style="list-style-type: none"> – Norfloxacina: 400 mg VO cada 12 horas por 7 días – Ciprofloxacina: 500 mg VO cada 12 horas por 7 días <p>Prevención secundaria (indefinida o hasta TH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norfloxacina: 400 mg VO QD • Ciprofloxacina: 500 mg VO QD o 750 mg VO semanal • Trimetropin/sulfametoxazol: 160/800 mg VO QD <p>* No existe consenso</p>

PRONÓSTICO

La PBE es una complicación infecciosa que tiene mal pronóstico, con una supervivencia hospitalaria de aproximadamente 30%.^{7,8} Hasta un 20% de aquellos que superaron un episodio de PBE fallece al año a consecuencia de un nuevo episodio. Entre quienes sobrevivieron el pronóstico sigue siendo malo, con una mortalidad al año del 30 al 80%.⁷ El riesgo de recurrencia anual de la PBE se sitúa en 40-70%.⁸¹⁻⁸⁴ Además, su presencia se relaciona como factor de riesgo de otras complicaciones de la cirrosis hepática como la encefalopatía hepática, el SHR, bacteremia y sepsis, que conllevan un mal pronóstico añadido. Todo paciente con PBE debe considerarse como candidato a trasplante hepático.⁸⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. *J Hepatol* 2004;41:522-7.
- Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209-11.
- Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C, et al. Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1991;14:112-5.
- Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. *Sleisenger and Fordran's gastrointestinal and liver disease*. 8.^a ed. Saunders: Filadelfia; 2006. p. 1935-64.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
- Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2004;24:277-80.
- Toledo C, Salmerón JM, Rimola A, Navasa M, Arroyo V, Llach J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-7.
- Navasa M, Arroyo V. Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. En: Schiff E, Sorrel M, Maddrey W, editores. *Hígado*. Marban; 2007. p. 559-94.
- Bleichner G, Boulander R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724-6.
- Morencos FC, De las Heras-Castaño G, Martín-Ramos L, López-Arias MJ, Ledesma F, Pons-Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patient with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1252-6.
- Bolognesi M, Merkel C, Bianco S, Angeli P, Sacerdoti D, Amodio P, Gatta A. Clinical significance of the evaluation of hepatic reticulo-endothelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:628-34.
- Runyon BA. Low-protein concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-6.
- Soriano G, Coll P, Guarner C, Such J, Sánchez F, Prats G, Villardell F. Escherichia coli capsular polysaccharide and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:668-73.
- Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteraemia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:1-10.
- Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995;22:367-9.
- Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;331:1122-8.
- Runyon BA. Patient with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8: 632-5.
- Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode on spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascetic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724-7.
- Guarner C, Sola R, Soriano G, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-9.

20. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34: 32-7.
21. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:841-56.
22. Vanbiervliet G, Rakotoarisoa C, Filippi J, Guérin O, Calle G, Hastier P, Mariné-Barjoan E, Schneider S, Piche T, Broussard JF, et al. Diagnostic accuracy of a rapid urine-screening test (Multistix8SG) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1257-60.
23. Castellote J, López C, Gornals J, Tremosa G, Fariña ER, Baliellas C, Domingo A, Xiol X. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003;37:893-6.
24. Thévenot T, Cadranel JF, Nguyen-Khac E, Tilmant L, Tiry C, Welty S, Merzoug N. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:579-83.
25. Sapey T, Mena E, Fort E, Laurin C, Kabissa D, Runyon BA, Mendler MH. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:187-92.
26. Torun S, Dolar E, Yilmaz Y, Keskin M, Kiyici M, Sinirtas M, Sarandol E, Gurel S, Nak SG, Gulden M. Evaluation of leukocyte esterase and nitrite strip tests to detect spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:6027-30.
27. Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thévenot T, Silvain C, Bureau C, Nouel O, Pilette C, Paupard T, Vanbiervliet G, Oberti F, Davion T, Jouannaud V, Roche B, Bernard PH, Beaulieu S, Danne O, Thabut D, Chagneau-Derrode C, de Lédinghen V, Mathurin P, Pauwels A, Bronowicki JP, Habersetzer F, Abergel A, Audigier JC, Sapey T, Grangé JD, Tran A. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275-81.
28. Koulaouzidis A, Leontiadis GI, Abdullah M, Moschos J, Gasem J, Tharakan J, Maltezos E, Saeed AA. Leucocyte esterase reagent strips for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1055-60.
29. Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, Davis GL, López R, Boone J, Lepe MR, Guo L, Ashfaq M, Klintmalm G, et al. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2008;135:803-7.
30. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B, Bertrand JC. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000;26:1082-8.
31. Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:502-5.
32. Arroyo V, Bataller R, Ginès P. Spontaneous bacterial peritonitis. En: O'Grady IG, Lake JR, Howdle PD, editores. *Comprehensive clinical hepatology*. 1.ª ed. Mosby: Barcelona; 2000. p. 153-69.
33. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-5.
34. Fong T-L, Akriviadis EA, Runyon BA, Reynolds TB. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1989; 9:423-6.
35. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008;14:2757-62.
36. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, García-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
37. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascetic fluid. *Hepatology* 1984;4:447-50.
38. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs. secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 1986;146:1536-45.

39. García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-48.
40. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, Guarner C, Planas R, Solá R, Vargas V. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674-9.
41. Tuncer I, Topcu N, Durmus A, Turkdogan MK. Oral ciprofloxacin versus intravenous cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1426-30.
42. França A, Giordano HM, Seva-Pereira T, Soares EC. Five days of ceftriaxone to treat spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *J Gastroenterol* 2002;37:119-22.
43. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1587-92.
44. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, Antona C, Brollo L, Franchin M, Cillo U, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75-84.
45. Grange JD, Amiot X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bodin F, Poupon R. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;11:360-4.
46. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, Sola-Vera J, Minana J, Dedeu JM, Gómez C, Barrio JI, Guarner C. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
47. Ariza J, Xiol X, Esteve M, Fernández-Bañares F, Linares J, Alonso T, et al. Aztreonam vs. cefotaxime in the treatment of gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:91-8.
48. Taşkıran B, Colakođlu O, Sozmen B, Unsal B, Aslan SL, Buyraç Z. Comparison of cefotaxime and ofloxacin in treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:34-8.
49. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forne M, Planas R, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-7.
50. Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;50:CD002232.
51. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, Rodés J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
52. Chen TA, Lo GH, Lai KH, Lin WJ. Single daily amikacin versus cefotaxime in the short-course treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics. *World J Gastroenterol* 2005;11:6823-7.
53. García-González M, Boixeda D, Herrero D, Burgaleta C. Effect of granulocyte macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:527-31.
54. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, Lee SK, Park JY, Chon CY, Moon YM, Han KH. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1215-22.
55. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, Navasa M. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627-634.
56. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Árbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
57. Sigal SH, Stanca CM, Fernández J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for

- spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007; 56:597-9.
58. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:43-51.
 59. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802-6.
 60. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-8.
 61. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-6.
 62. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.
 63. Soriano G, Guarner C, Teixido M, Such J, Barrios J, Enríquez J., et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477-81.
 64. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
 65. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 113:1289-94.
 66. Das A. A cost analysis of long term antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1895-900.
 67. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, Blanc P, Richardet JP, Vinel JP, Delisle F, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-6.
 68. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, Coll S, Sàbat M, Vila MC, Guarner C, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532-6.
 69. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, Fratte S, Bohn B, Kitmacher P, Stahl JP. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22:1171-4.
 70. Esposito S, Noviello S, Leone S, Ianniello F, Ascione T, Gaeta GB. Clinical efficacy and tolerability of levofloxacin in patients with liver disease: a prospective, non comparative, observational study. *J Chemother* 2006;18(1):33-7.
 71. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-200.
 72. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
 73. Inadomi J, Sonnenberg A. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1997; 113:1289-94.
 74. Younossi ZM, McHuutichinson JG, Ganiats TG. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997;27:295-8.
 75. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595-8.
 76. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340-4.
 77. Assy N, Schlesinger S, Miron D, Hussein O. Cycling of antibiotics for the prophylaxis of recurrent spontaneous bacterial peritonitis in a cirrhotic patient. *World J Gastroenterol* 2005;11:6407-6408.
 78. Rayes N, Seehofer D, Hamsen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus

- P. Early enteral supply of lactobacillus and fibre versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:123-8.
79. Bauer TM, Fernández J, Navasa M, Vila J, Rodés J. Failure of lactobacillus spp to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:501-6.
80. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infections rates after liver transplantation – a randomized, double blind trial. *Am J Transpl* 2005;5:125-8.
81. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:818-24.
82. Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, Romero G, Levi D, Terg G, Miguez C, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2008;29:415-9.
83. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-8.
84. Tito L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
85. Kurtovic J, Riordan SM. Infection and the intestinal flora in cirrhosis. En: Arroyo V, Navasa M, Forn X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, editores. Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 57-68.

⇐ JUAN J. SUÁREZ MARTÍNEZ

⇐ MARÍA J. SUÁREZ DÁVALOS



Manejo de la hemorragia digestiva por várices esófago gástricas

HUGO GUILLERMO CEDRÓN CHENG, JORGE HUERTA MERCADO TENORIO ◀

LA HIPERTENSIÓN PORTAL (HTP) es la principal responsable del desarrollo de las complicaciones más severas de la cirrosis hepática, que incluyen: ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva secundaria a várices esófago gástricas.

En el año 2007, el sangrado variceal (esofágico y gástrico) constituyó el 12,89% del total de admisiones por hemorragia digestiva en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, siendo la segunda causa de sangrado luego de la úlcera péptica. Además, el 19,04% de los fallecimientos por hemorragia tuvo como causa las várices esofágicas.¹

En la mayoría de las series, la hemorragia digestiva por várices esófago gástricas es la causa más común de muerte en los pacientes con cirrosis hepática. La hemorragia digestiva por várices es una emergencia médica y representa entre 10 al 30% de los pacientes que acude por hemorragia digestiva alta a la sala de urgencias. Su mortalidad es elevada —de aproximadamente 20% a las 6 semanas del sangrado inicial— a pesar de todos los avances en su manejo.

En la serie sobre complicaciones de pacientes cirróticos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, se encontró que el principal motivo de hospitalización fue el sangrado por várices, que ascendió al 38%.

El 80,4% de cirróticos admitidos por cualquier motivo presentaba várices esofágicas y el 22,1% várices gástricas.²

El presente artículo hará primero una breve revisión de los principios de la fisiología de la HTP, la historia natural de las várices esófago gástricas, y finalmente, el manejo del sangrado variceal en sus tres áreas: la profilaxis primaria para la prevención del primer sangrado, el manejo del cuadro de sangrado agudo y la profilaxis secundaria o prevención de la recurrencia de sangrado en pacientes con cirrosis hepática.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

La presión portal es producto de los cambios en el flujo sanguíneo portal y la resistencia vascular frente a este flujo. La gradiente de presión portal sigue los principios de la ley de Ohm.

$$\Delta P = Q \times R$$

Donde:

ΔP es la gradiente de presión en la circulación portal, calculada como la diferencia de presión existente entre la presión portal y la presión en la vena cava inferior;

Q es el flujo sanguíneo en el interior del sistema venoso portal; y

R es la resistencia de todo el sistema venoso portal.

Si hay una regulación adecuada, los incrementos del flujo portal generan disminución de la resistencia periférica, y por ende, cambios mínimos en la presión portal. Los pacientes con cirrosis hepática que desarrollan HTP presentan un incremento progresivo tanto del flujo venoso portal como de la resistencia vascular.

El incremento del flujo venoso portal (circulación hiperdinámica) se caracteriza por la vasodilatación periférica y esplácnica, la reducción de la presión media y una elevación del gasto cardiaco. La vasodilatación esplácnica es la que permite el incremento del flujo de la circulación sistémica a la circulación portal.

El incremento de la resistencia vascular es estructural, asociado con la distorsión de la arquitectura vascular secundaria a la fibrosis hepática y los nódulos regenerativos, y dinámico debido al incremento del tono vascular por la disfunción endotelial y la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico.

En condiciones normales, existe un discreto flujo venoso de bajo volumen entre la circulación sistémica y la portal. En el contexto de la HTP, cuando la gradiente de presión portal se incrementa, se empiezan a desarrollar los vasos colaterales que conectan el nuevo sistema portal de alta presión con el sistema venoso sistémico de baja presión, y así se forman las várices, proceso que está modulado por factores angiogénicos.³

Las nuevas colaterales producidas por la HTP se manifiestan en: (i) el recto, generando várices rectales; (ii) el ombligo, donde se permeabiliza el vestigio de la vena umbilical originando el "caput medusae"; (iii) el retroperitoneo, donde las colaterales, en especial en las mujeres, comunican los vasos ováricos y la vena iliaca; y (iv) a nivel de la unión del esófago distal con el estómago proximal, ocasionando las várices esófago gástricas. Estas últimas son las colaterales que presentan el

mayor flujo de circulación venosa portosistémica así como el mayor riesgo de ruptura y complicaciones. Desafortunadamente, a pesar del desarrollo de una importante circulación colateral, la HTP por lo general persiste y progresa.

Aun cuando se trata de un método indirecto e invasivo, la forma más utilizada de valorar la HTP es la gradiente de la presión venosa hepática (GPVH). La presión venosa portal normal oscila entre 3 a 5 mmHg. El desarrollo de várices esófago gástricas requiere al menos una GPVH de 10 mmHg y se necesita como mínimo 12 mmHg para que exista riesgo de sangrado variceal. La determinación de la presión en pacientes cirróticos permite establecer el pronóstico, y las mediciones repetidas posibilitan el monitoreo de una adecuada respuesta farmacológica y la progresión de la enfermedad hepática.⁴ Cabe precisar que la medición de la GPVH solo se puede realizar en centros especializados que cuenten con suficientes recursos para ofrecer la seguridad necesaria al paciente.

HISTORIA NATURAL DE LAS VÁRICES

La frecuencia de las várices esofágicas en pacientes cirróticos se estima entre 30 a 70%, 9 a 36% de las cuales son de alto riesgo. Aquellos pacientes cirróticos que en la evaluación inicial no presentan várices, desarrollan enfermedad variceal a una tasa de 5 a 8% por año.⁵ Entre 4 a 30% de los pacientes con várices pequeñas desarrollará várices grandes cada año y tendrá riesgo de sangrar.

La presencia de várices esófago gástricas se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática: 40% de los pacientes cirróticos en estadio Child A tiene várices, a diferencia de 85% de aquellos en estadio Child C.⁶ Sin embargo, esto no es constante. Algunos pacientes con cirrosis biliar primaria pueden desarrollar várices y hemorragia digestiva en fases tempranas de la enfermedad, e incluso en ausencia de enfermedad hepática severa o cirrosis.⁷

El sangrado se asocia con una mortalidad de aproximadamente 20% a las 6 semanas, a pesar de que el 40% de los sangrados cede espontáneamente. El sangrado variceal constituye la complicación más común que conduce a la muerte de los pacientes con cirrosis. El 30% de los pacientes con cirrosis Child C fallece dentro de las 6 semanas posteriores a un episodio de sangrado.⁸ Alrededor del 60% de los pacientes no tratados adecuadamente desarrollará un nuevo episodio de sangrado en los próximos 12 meses luego del episodio inicial.⁹⁻¹¹

La tensión de la pared es el principal factor asociado con la ruptura y el desarrollo de sangrado digestivo. Cuando la várice crece, la pared se adelgaza, el diámetro se incrementa y la presión de la pared aumenta, generando la ruptura. Si consideramos que las várices están a igual presión, las más largas tienen mayor probabilidad de romperse que las más cortas. Luego de la tensión, la gradiente de presión es el otro factor que determina la ruptura. Las várices no sangran si la GPVH es inferior a 12 mmHg.¹² El riesgo de resangrado disminuye significativamente si logramos bajar la presión a menos de 12 mmHg, o por lo menos logramos disminuirla a menos 20% de la basal. Además, la disminución de la presión está asociada

a la reducción del riesgo de desarrollar ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y de muerte.¹³⁻¹⁵ En los pacientes con cirrosis, la determinación de una GPVH superior a 20 mmHg en las primeras 24 horas posteriores a la hemorragia variceal inicial está relacionada con un mayor riesgo de presentar resangrado dentro de la primera semana (83% frente a 29%), y también con una tasa mayor de mortalidad al año (6% frente a 20%).¹⁶

El menor consumo de alcohol se asocia con la disminución del riesgo de progresión y hasta con la desaparición de las várices.

PROFILAXIS PRIMARIA PARA LA PREVENCIÓN DEL PRIMER SANGRADO VARICEAL

Todos los pacientes con cirrosis hepática deben ser sometidos a un despistaje de várices al momento del diagnóstico. El estudio de la etiología de la enfermedad hepática es importante, porque tratar la causa de la enfermedad hepática subyacente puede reducir la HTP y prevenir sus complicaciones. La medición de la GPVH en la profilaxis primaria solo se recomienda en el caso de ensayos clínicos. Es materia de controversia y estudio qué hacer con los pacientes con cirrosis hepática y GPVH entre 6 y 10 mmHg (tabla 1).

Tabla 1. Profilaxis primaria contra el sangrado variceal¹⁰

Régimen	Dosis	Objetivo	Duración	Seguimiento
Propranolol	Comenzar con dosis de 20 mg VO cada 12 horas	Aumentar hasta la dosis máxima tolerable o hasta tener una frecuencia cardiaca de 55 latidos por minuto.	Indefinido	Evaluar el pulso en cada visita; no requiere endoscopia de seguimiento.
Nadolol	Comenzar con 40 mg VO cada 24 horas	Aumentar hasta la dosis máxima tolerable o hasta tener una frecuencia cardiaca de 55 latidos por minuto.	Indefinido	Evaluar el pulso en cada visita; no requiere endoscopia de seguimiento.
Ligadura endoscópica de várices	Cada 2 a 4 semanas	Obliterar várices	Hasta lograr la obliteración de las várices (usualmente de 2 a 4 sesiones)	Realizar la primera endoscopia de seguimiento 1-3 meses después de la obliteración, luego cada 6 a 12 meses indefinidamente.

Pacientes que no presentan várices

- Los pacientes que no presentan várices esófago gástricas tienen un bajo riesgo de sangrado y muerte.
- En estos pacientes no se recomienda el tratamiento preventivo con betabloqueadores no selectivos porque no se ha demostrado su utilidad en la prevención de la formación de várices y porque estos se asocian con el desarrollo de efectos colaterales.^{10-11,17}

Pacientes con cirrosis hepática que presentan várices pequeñas

- Los pacientes con várices pequeñas de alto riesgo (presencia de puntos rojos sobre las várices o Child B o C) tienen un riesgo incrementado de sangrado y deben recibir betabloqueadores no selectivos.
- Los pacientes con várices pequeñas de bajo riesgo (ausencia de puntos rojos y de enfermedad hepática severa - Child A) pueden recibir betabloqueadores no selectivos para intentar retrasar su crecimiento y prevenir la posibilidad de ruptura y sangrado. Sin embargo, es un área controversial que requiere mayor información y su empleo se considera opcional.

Pacientes con cirrosis hepática que presentan várices medianas o grandes

- Se recomienda el uso de betabloqueadores no selectivos o la ligadura de várices para la prevención del sangrado. La evidencia demuestra que la eficacia de ambos es similar y no hay diferencia en la supervivencia.¹⁸

La elección entre el tratamiento con betabloqueadores no selectivos o la endoligadura depende de los recursos locales, la experiencia de los operadores, las preferencias y características de los

pacientes y la presencia de efectos adversos o contraindicaciones de algunos de los tratamientos mencionados.

- Un metaanálisis de once estudios que incluyó 1189 pacientes demostró que los betabloqueadores reducen significativamente el riesgo del primer sangrado en aquellos con cirrosis hepática y várices medianas o grandes (14% de los pacientes con betabloqueadores tuvo sangrado frente a 30% de los controles), y que se evita un episodio de sangrado por cada 10 pacientes tratados con betabloqueadores. La mortalidad también disminuyó en el grupo tratado con betabloqueadores comparado con el grupo placebo.⁵
- La ventaja de los betabloqueadores es que al reducir la presión portal se reduce también el riesgo de desarrollar complicaciones (ascitis, gastropatía hipertensiva y peritonitis bacteriana espontánea). Su desventaja es el desarrollo de efectos adversos, que ocurren en 15 a 20% de los pacientes.
- Los betabloqueadores no selectivos (propranolol y nadolol) reducen la presión portal, disminuyendo el gasto cardíaco (efecto β_1), y producen vasoconstricción esplácnica (efecto β_2), reduciendo la circulación esplácnica. Los betabloqueadores no selectivos (atenolol y metoprolol) son menos efectivos en la profilaxis primaria. Carvedilol es una alternativa que requiere mayor estudio en la prevención primaria.¹⁹
- Las terapias de derivación, la realización de escleroterapia y el uso de mononitrato de isosorbide no han demostrado utilidad en la prevención primaria.
- Existe poca evidencia para recomendar el uso de betabloqueadores en combinación con mononitrato de isorbide, espirolactona o la ligadura de várices en pacientes para profilaxis primaria de sangrado.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VARICEAL AGUDA (tabla 2)

Medidas generales

- En todo paciente que presente hemorragia digestiva, lo primero es siempre restituir la volemia con el objetivo de mantener una adecuada perfusión tisular.

- Se debe realizar la transfusión de paquetes globulares.

El objetivo de hemoglobina debe ser entre 7 a 8 g/dl, aunque se debe individualizar a cada paciente en función de sus comorbilidades, edad, estado hemodinámico y presencia de sangrado continuo.

Tabla 2. Manejo de primera línea contra el sangrado variceal agudo¹⁰

Régimen	Dosis	Duración	Seguimiento	Comentarios
Vasoconstrictor				
Octeotride	50 µg en bolo seguido de 50 µg/h en infusión	2 a 5 días	El bolo se puede repetir a la hora si el sangrado variceal no se controla; si el resangrado ocurre durante la terapia, considerar TIPS.	
Terlipresina	2 mg EV cada 4 horas por 48 horas y luego 1mg EV cada 4 horas	2-5 días	Si el resangrado ocurre durante la terapia, considerar TIPS.	
Somatostatina	Bolo de 250 µg seguido de infusión de 250-500 µg/h	2-5 días	El bolo se puede repetir a la hora si el sangrado variceal no se controla; si el resangrado ocurre durante la terapia, considerar TIPS.	
Vapreotide	Bolo EV de 50 µg seguido de infusión de 50 µg/h	2-5 días	Si hay resangrado, considerar TIPS.	No está disponible en el Perú.
Antibiótico				
Ceftriaxona	1 gr EV cada 24 horas	5-7 días o hasta el alta	No requiere antibiótico a largo plazo a menos que ocurra peritonitis bacteriana espontánea.	Usado en pacientes con enfermedad hepática avanzada o alta probabilidad de resistencia a quinolona, o ambas.
Norfloxacino	400 mg VO cada 12 horas	5-7 días o hasta el alta	No requiere antibiótico a largo plazo a menos que ocurra peritonitis bacteriana espontánea.	Usado en pacientes con enfermedad hepática avanzada o alta probabilidad de resistencia a quinolona, o ambas.
Terapia endoscópica				
Ligadura de várices	Al momento del diagnóstico por endoscopia	Hasta lograr la obliteración de las várices	Si hay resangrado durante la terapia, considerar TIPS.	Requiere un endoscopista con experiencia.
Escleroterapia de várices	Al momento del diagnóstico por endoscopia	Solo en la endoscopia diagnóstica	Continuar con ligaduras hasta que se asegure la obliteración.	Usada cuando no se puede realizar una ligadura de várices. Requiere un endoscopista con experiencia.

- No existen recomendaciones sobre el manejo de la coagulopatía y la trombocitopenia en los estudios actuales.¹¹ El INR o tiempo de protombina (TP) no son indicadores del estado de coagulación en los pacientes con cirrosis hepática.

Profilaxis antibiótica

- Hasta 20% de pacientes con hemorragia presenta alguna infección bacteriana al momento de la hospitalización. En estos, el riesgo de infección bacteriana nosocomial es de casi 50% en comparación con el riesgo de 5 a 7% observado en la población general.^{20,21}
- El metaanálisis de Bernard *et al.*,²² que evaluó a 534 pacientes, demostró que al menos a corto plazo la profilaxis antibiótica disminuye la incidencia de infecciones bacterianas e incrementa la tasa de supervivencia. La profilaxis antibiótica tiene un efecto de reducción de riesgo absoluto de muerte del 7%.
- Los antibióticos evaluados en los estudios han sido fluoroquinolonas, amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, imipenem, entre otros. Hasta la fecha no se ha determinado cuál es el mejor régimen antibiótico.

En conclusión:

- Debe administrarse profilaxis antibiótica en todo paciente con cirrosis y hemorragia digestiva alta desde su hospitalización.^{10,11}
- La profilaxis antibiótica debe dirigirse a bacilos gramnegativos y cocos grampositivos.
- Los consensos recomiendan el uso de ceftriaxona en pacientes con enfermedad hepática severa, en especial si han estado recibiendo quinolonas de manera profiláctica. De lo contrario, también se puede considerar la

administración de norfloxacino oral o ciprofloxacino endovenoso.¹⁰

Prevención de la encefalopatía hepática

No existen mayores datos para definir una conducta protocolar.¹¹

Evaluación del pronóstico

- Una GPVH mayor de 20 mmHg, cirrosis estadio Child C y sangrado activo al momento de la endoscopia son las variables que mejor predicen la falla al tratamiento dentro de los 5 primeros días.
- Cirrosis Child C, puntaje MELD mayor a 18 y falla en el control de sangrado o resangrado son las variables asociadas con mortalidad a las 6 semanas.

Tratamiento farmacológico

- El tratamiento farmacológico debe iniciarse inmediatamente ante la sospecha de hemorragia por várices, incluso antes de su confirmación por endoscopia.
- Las drogas vasoactivas (terlipresina, somatostatina, octeotride, vapreotide) deben ser usadas en combinación con el tratamiento endoscópico y pueden mantenerse hasta por 5 días.
- La vasopresina es un péptido endógeno que genera vasoconstricción esplácnica y reduce el flujo sanguíneo portal y la presión portal. Sin embargo, es una droga asociada con efectos adversos sistémicos (isquemia intestinal, isquemia miocárdica, bradicardia, infarto miocárdico, hiponatremia e insuficiencia renal).
- La terlipresina mejora el control de la hemorragia y la supervivencia, e impide el fallecimiento de uno de cada seis pacientes tratados.²³ El aumento de la presión arterial y la vasoconstricción

esplácica causados por la terlipresina se asocian con una mejora significativa de la función renal, constituyendo un factor protector ante el desarrollo de un síndrome hepatorenal.^{24,25} Se ha observado efectos adversos en 25% de los pacientes. Los efectos leves más frecuentes son: calambres, diarrea, bradicardia e hipertensión. Entre 2 a 4% presentan efectos adversos severos cardiovasculares (arritmias, angina, isquemia) que obligan a interrumpir el tratamiento. En la revisión Cochrane de Ioannou *et al.*²⁵ se concluye que no hay evidencia suficiente para decidir si la terlipresina es mejor o peor que los otros tratamientos disponibles.

- El octeotride es un octapéptido sintético similar a la somatostatina. Sus efectos son parecidos, pero tiene una vida media mayor. La infusión de octeotride (con las dosis utilizadas en el tratamiento de la hemorragia por várices o incluso con dosis mayores) no ha demostrado una disminución sostenida de la presión portal y del flujo sanguíneo en el sistema venoso de las ácidos. Se ha observado una rápida desensibilización frente a los efectos hemodinámicos tras su administración intravenosa.²⁶ La eficacia del octeotride como único tratamiento es controversial, pero cuando se ha estudiado junto a la ligadura o la escleroterapia sí se ha observado efectos significativos, lo que indica que el octeotride mejora los efectos del tratamiento endoscópico. El octeotride no ha eliminado la posibilidad de recidivas de la hemorragia ni ha reducido la mortalidad.²⁷ En comparación con otros vasoactivos, octeotride ha sido mejor que placebo y vasopresina, y ha tenido un efecto equivalente al de la terlipresina. En la revisión Cochrane de Gotzche y Hrobjartsson,²⁸ que abarcó veintiún estudios e incluyó a 2588 pacientes, se concluye que los análogos

de somatostatina (octeotride y vapreotide) no disminuyeron significativamente la mortalidad, aunque hubo una pequeña reducción de las transfusiones sanguíneas.

- La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos. Su vida media en sangre es de 1 a 3 minutos, por lo que se han elaborado varios análogos con mayor vida media (octeotride, lanreotide y vapreotide). La somatostatina tiene una eficacia similar a la vasopresina respecto al control definitivo de la hemorragia, aunque es superior en el control inmediato. Ambos fármacos son equivalentes en materia de mortalidad, pero la somatostatina se asocia con efectos adversos menos frecuentes y graves.²⁹ La somatostatina fue comparada con la terlipresina en tres estudios de 302 pacientes; no se observaron diferencias en el control de la hemorragia, la tasa de recidivas y la mortalidad.²⁷
- La elección de la droga vasoactiva depende del conocimiento que tenga el personal médico sobre sus usos y complicaciones, del costo y de la posibilidad de conseguirla en el mercado.¹⁰

Tratamiento endoscópico

- Se recomienda la endoscopia en todo paciente con hemorragia digestiva. Se debe realizar tan pronto como sea posible, idealmente dentro de las primeras 12 horas.
- La endoligadura de várices es el tratamiento recomendado. Puede considerarse la escleroterapia en el contexto de una ligadura técnicamente difícil.
- En el metaanálisis Cochrane de D'Amico *et al.*,³⁰ la escleroterapia no es superior al uso de drogas vasoactivas en lo que respecta al control del sangrado, número de transfusiones, sangrado a los 42 días y mortalidad. Además, los

efectos adversos son más frecuentes y severos en el grupo de la escleroterapia en relación con las drogas vasoactivas.

**Colocación temprana de TIPS
(derivación intrahepática
portosistémica transyugular)**

- En pacientes con alto riesgo de falla al manejo (Child C o Child B con sangrado activo), debe considerarse la colocación temprana de TIPS dentro de las 72 horas (idealmente menos de 24 horas).
- El TIPS es la medida de rescate en 10 a 20% de los pacientes que fallan a la terapia convencional. Existen dos estudios sobre la colocación temprana de TIPS (dentro de las primeras 24 a 48 horas de admisión) en pacientes de alto riesgo (GPVH mayor de 20 mmHg o cirrosis Child C) con buenos resultados; sin embargo, se necesitan estudios de mayor alcance.^{31,32}

**Uso del balón (sonda de
Sengstacken-Blakemore)**

- Solo se usa como medida temporal en caso de sangrado masivo hasta instalar un tratamiento definitivo (máximo 24 horas, en el contexto de una unidad de cuidados intensivos).

Manejo de los tratamientos fallidos

- Un sangrado que persiste a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico se debe manejar con TIPS.
- Si ocurre un resangrado temprano antes del quinto día, se puede hacer un segundo intento endoscópico; si este falla, está indicada la colocación de TIPS.

Pacientes con várices gástricas

- Alrededor del 20% de pacientes con cirrosis hepáticas presenta várices

gástricas aisladas o asociadas con várices esofágicas. El sangrado de las várices gástricas fúndicas es más severo y tiene una mayor tasa de mortalidad en comparación con el sangrado por várices esofágicas.³³

- El tratamiento endoscópico consiste en la colocación de N-butil-cianoacrilato, que es superior a la colocación de endoligaduras tanto para controlar la hemorragia como para prevenir el resangrado.^{34,35}
- También se usan las drogas vasoactivas, aunque no hay estudios a gran escala sobre su utilidad.¹⁰
- La terapia endoscópica con adhesivos tisulares (N-butil-cianoacrilato) está recomendada en el sangrado agudo por várices gástricas aisladas o en várices esófago gástricas tipo 2 (GOV2) que se extienden más allá del cardias. En el sangrado de várices esófago gástricas tipo 1 (GOV1) puede utilizarse la endoligadura o el adhesivo tisular.
- Los TIPS también son efectivos en los episodios de sangrado por várices fúndicas. En estudios recientes, la terapia endoscópica con cianoacrilato controló la hemorragia aguda; sin embargo, los TIPS fueron más efectivos que la terapia endoscópica en la prevención del resangrado.³⁶

**Falla en el tratamiento de la
hemorragia digestiva variceal aguda**

La presencia de un nuevo episodio de sangrado dentro de las 120 horas siguientes al episodio inicial se define como falla del tratamiento. Ello genera la necesidad de cambiar de terapia cuando se cumple uno de los siguientes criterios:

- Hematemesis fresca o aspiración por sonda nasogástrica de sangre fresca mayor a 100 ml luego de 2 horas de iniciar el tratamiento médico específico o la terapia endoscópica.

- Desarrollo de *shock* hipovolémico posterior al tratamiento inicial.
- Descenso de hemoglobina de 3 g (hematocrito 9%) en un período de 24 horas sin administración de transfusiones.

Prevención del resangrado

Los pacientes que presentan sangrado variceal inicial tienen una alta tasa de recurrencia si no son tratados, por tanto, son candidatos a recibir tratamiento a largo plazo posterior al alta hospitalaria (tabla 3).

El metaanálisis de González *et al.*³⁷ demostró que las tasas de resangrado son menores cuando se combina la terapia endoscópica con los fármacos, a diferencia de cualquier opción por separado. La profilaxis secundaria debe iniciarse tan pronto como sea

posible, usualmente al sexto día posterior al episodio de sangrado inicial.

En aquellos pacientes que no se puede realizar ligadura de várices, la mejor opción es el tratamiento con betabloqueadores junto con mononitrato de isosorbide. Además, en pacientes que no presentan una buena respuesta hemodinámica con los betabloqueadores, la adición de mononitrato de isosorbide mejora la eficacia. La respuesta hemodinámica a las drogas provee información sobre la posibilidad de resangrado y sobrevida. En los pacientes con hemorragia, una GPVH superior a 20 mmHg (medidos en las primeras 24 horas luego de la admisión) es el mejor predictor de mala respuesta. Reducir la GPVH a menos de 12 mmHg o reducir la presión a 20% menos que la basal disminuye el riesgo de sangrado y mejora la sobrevida.

Tabla 3. Prevención de la recurrencia del sangrado variceal¹⁰

Régimen	Dosis	Objetivo	Duración	Seguimiento
Betabloqueador				
Propranolol	Comenzar con 20 mg VO 2 veces al día	Aumentar a la dosis máxima tolerada o hasta que la frecuencia cardíaca sea de 55 latidos por minuto.	Indefinida	Asegurarse en cada visita clínica de que las metas de valores de frecuencia cardíaca se logren; no se necesita endoscopia de seguimiento.
Nadolol	Comenzar con 40 mg VO 2 veces al día	Aumentar a la dosis máxima tolerada o hasta que la frecuencia cardíaca sea de 55 latidos por minuto.	Indefinida	Asegurarse en cada visita clínica de que las metas de valores de frecuencia cardíaca se logren; no se necesita endoscopia de seguimiento.
Ligadura endoscópica de várices	Ligar cada 2 a 4 semanas	Obliterar las várices	Usualmente 2 a 4 sesiones hasta que se obliteren las várices.	Primera endoscopia de seguimiento a 1-3 meses después de la obliteración, luego cada 6 a 12 meses indefinidamente.
Mononitrato de isosorbide en asociación con un betabloqueador	10 mg VO en la noche, con un incremento escalonado a una dosis máxima de 20 mg 2 veces al día	Aumentar hasta la dosis máxima tolerada, manteniendo la presión arterial en >95 mmHg	Indefinido	Asegurar el cumplimiento de la medicación en cada visita; no necesita endoscopia de seguimiento.

Criterios de falla de profilaxis secundaria

- La falla en la prevención del resangrado se define como un episodio de sangrado clínicamente significativo asociado con HTP luego del quinto día del episodio inicial.
- El resangrado clínicamente significativo consiste en la presencia de melena o hematemesis que motiva hospitalización, transfusión sanguínea, caída de la hemoglobina superior a 3 g/dl o muerte dentro las 6 semanas posteriores al episodio inicial.

Los pacientes que presentan resangrado a pesar de la terapia combinada son candidatos a la colocación de TIPS o la creación de derivaciones quirúrgicas, opciones que son igualmente efectivas.⁵⁸ La elección del TIPS o la cirugía se debe basar en la experiencia y los recursos disponibles en cada medio. El trasplante hepático es una opción con buenos resultados a largo plazo en candidatos apropiados, y es el único tratamiento que al mismo tiempo soluciona la hipertensión portal y la insuficiencia hepática crónica y sus complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinoza J, Huerta-Mercado J, Lindo M, et al. Validación del score de Rockall en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima-Perú. *Rev Gastroenterol Peru* 2009;29(2):111-7.
2. Bustíos C, Dávalos M, Román, R, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM EsSalud. *Rev Gastroenterol Peru* 2007;27(3):238-45.
3. Dite P, Labrecque D, Fried M, et al. World Gastroenterology Organisation practice guideline: esophageal varices. World Gastroenterology Organisation. Junio 2008.
4. Fernández M, Mejías M, García-Pras E, et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007;46(4):1208-17.
5. Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, et al. Betablockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2254-61.
6. García-Tsao G, Sanyal A, Grace N, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):922-38.
7. Navasa M, Pares A, Bruguera M, et al. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol* 1987;5(3):292-8.
8. Bosch J, García-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-4.
9. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008;48(2):229-36.
10. García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362(9):823-32.
11. De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
12. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99(5):1401-7.
13. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and longterm prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(4):902-8.
14. Pérez-Ayuso RM, Piqué JP, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.
15. Casado M, Bosch J, García-Pagan JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114(6):1296-303.
16. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-Del-Árbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS

- placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40(4):793-801.
17. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38(3):266-72.
 18. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus betablockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2842-8.
 19. Tripathi D, Ferguson J, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology* 2009;50(3):825-33.
 20. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997;17(4):323-33.
 21. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):203-17.
 22. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29(6):1655-61.
 23. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1. Art n.º CD002147.
 24. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, et al. Long term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64(1):15-9.
 25. Duhamel C, Mauillon J, Berkelmans I, et al. Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: Terlipressin is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalis treatments: precipitating and preventing factors? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10):2984-5.
 26. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V et al. Desensitization to the effects of intravenous octeotride in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001;120(1):161-9.
 27. D'Amico G, et al. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
 28. Gotzche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 3. Art. n.º CD000193.
 29. Moitinho E, Planas R, Bañares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001;35(6):712-8.
 30. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 3. Art. n.º CD002233.
 31. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-Del-Árbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40(4):793-801.
 32. García-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. An early decision for PTFE-TIPS improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding: a multicenter RCT. *Hepatology* 2008;48(Suppl):373A-374A. Abstract.
 33. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004;126(4):1175-89.
 34. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33(5):1060-4.
 35. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006;43(4):690-7.
 36. Lo GH, Liang HL, Chen WC, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39(8):679-85.
 37. González R, Zamora J, Gómez-Camarero J, et al. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149(2):109-22.
 38. Bureau C, García-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126(2):469-75.

⇐ HUGO GUILLERMO CEDRÓN CHENG

⇐ JORGE HUERTA MERCADO TENORIO



Encefalopatía hepática

CARLA BUSTÍOS SÁNCHEZ ◀

LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA (EH) se define como el espectro de anormalidades neuropsiquiátricas en pacientes con disfunción hepática (SONIC por sus siglas en inglés: *Spectrum of Neurologic Impairment in Hepatic Encephalopathy*) después de la exclusión de otras enfermedades cerebrales. Se caracteriza por un amplio rango de síntomas: desde alteraciones mínimas de la función cerebral hasta el coma profundo.¹ Afecta a 45% de los pacientes cirróticos (figura 1) y se asocia a un incremento de los riesgos de hospitalización, morbilidad y mortalidad.² En nuestro medio se reportan cifras similares.³

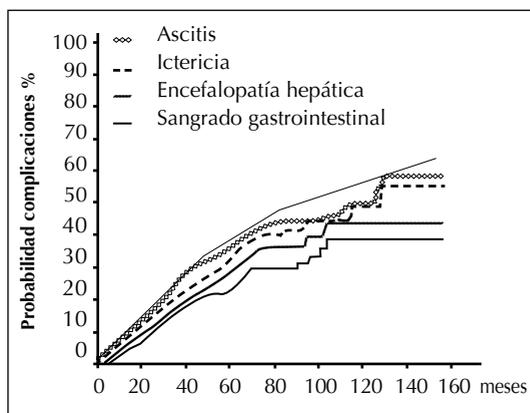


Figura 1. Complicaciones en pacientes con cirrosis hepática. (Fuente: Ginès P, et al. *Hepatology* 1987;7(1):122-8.)

La EH puede ser categorizada en tres grupos: tipo A, que ocurre cuando hay falla hepática aguda; tipo B, que ocurre en pacientes con comunicaciones portosistémicas; y el más frecuente, reconocido como tipo C, que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica⁴ (tabla 1). La EH afecta varias áreas neurológicas, incluyendo la conciencia, la personalidad, el estado emocional, la memoria y las funciones motora y cognitiva.

En este artículo se tratará fundamentalmente la EH tipo C, asociada con la cirrosis hepática.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Aun cuando es una patología frecuente y de características clínicas definidas, los mecanismos etiológicos precisos involucrados en la EH no han sido totalmente establecidos. Sin embargo, estudios en modelos animales han identificado algunos elementos esenciales para que se produzca la EH como, por ejemplo, la alteración en la depuración hepática de metabolitos nitrogenados y las comunicaciones portosistémicas. Estas últimas pueden ser también iatrogénicas y ser producidas quirúrgicamente o por una derivación portosistémica intrahepática (TIPS por sus siglas en inglés). Estas observaciones no explican aspectos potencialmente importantes como las alteraciones del metabolismo de la

Tabla 1. Clasificación de la encefalopatía hepática

Tipo de EH	Nomenclatura	Subcategoría	Subdivisiones
A	Asociada a falla hepática aguda		
B	Asociada a comunicaciones porto-sistémicas y no a enfermedad hepatocelular		
C	Asociada a cirrosis e hipertensión portal /o comunicaciones portosistémicas	Episódica	Precipitada Espontánea Recurrente
		Persistente	Leve Severa Dependiente de tratamiento
		Mínima	

Fuente: 11.º Congreso mundial de Gastroenterología, Viena, 1998

energía cerebral y el incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que facilitarían el pasaje de neurotoxinas y falsos neurotransmisores al cerebro.

Sobre esta base, en los últimos años se ha propuesto un gran número de teorías en las que el amonio y otras toxinas han sido frecuentemente implicadas.⁵ Hay otros mecanismos que incluyen a los mediadores inflamatorios, ciertos aminoácidos, manganeso, etc.

Amonio

El amonio es producido en el tracto gastrointestinal por especies bacterianas colónicas que poseen la enzima ureasa, predominantemente anaerobios gram negativos como *Enterobacteriaceae*, *Proteus* y *Clostridium*.⁶⁻⁸

Las investigaciones han demostrado que además de esta importante fuente de producción de amonio, los enterocitos del intestino delgado generan una gran cantidad de glutamina en glutamato y amonio.⁹ Estos trabajos apoyan la importancia de la glutaminasa intestinal en la fisiopatología de la EH, encontrando que el gen que codifica la glutaminasa podría estar sobrerregulado en los pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquellos que tienen EH mínima.¹⁰ Además, se ha hallado una correlación entre las variaciones genéticas específicas en la región promotora de este gen

que lleva a un aumento de la glutaminasa, con incremento del riesgo de desarrollar EH clínica en los cirróticos.^{11,12}

Una vez que los enterocitos y las bacterias han generado el amonio en el intestino, este es llevado a través del sistema venoso esplácnico a detoxificarse al hígado.¹³ Normalmente, el amonio es detoxificado en el hígado en los hepatocitos de la zona 1 por conversión a urea mediante el ciclo de Krebs-Henseleit y a glutamina en la zona 3. En la enfermedad hepática, o en presencia de comunicaciones portosistémicas, el amonio sérico no es eficientemente metabolizado, lo que incrementa sus niveles en sangre.

Flujo renal del amonio

En estados fisiológicos normales, el riñón puede remover una importante cantidad de amonio en la orina en forma de ión NH₄⁺ o de urea. Los riñones pueden también generar amonio por metabolismo de la glutamina a través de la glutaminasa, el bicarbonato y el glutamato. La amoniagénesis primariamente tiene un rol en la homeostasis ácido-base, de manera que el bicarbonato también es producido durante la reacción. La amoniagénesis sirve como amortiguador de la acidosis sistémica ya que libera iones de hidrógeno en forma de NH₄⁺ en la orina. El amonio renal es liberado en la orina o retornado a la

circulación a través de la vena renal, lo que depende de varios factores, entre ellos del pH.¹⁴

En contraste, la alcalosis disminuye significativamente la pérdida urinaria de amonio y, por tanto, puede contribuir a la hiperamonemia.¹⁵ La alcalosis está también involucrada en el desencadenamiento de episodios de EH debido a la disminución de la cantidad de amonio gaseoso (NH₃) que es protonizado a NH₄⁺. En el pH fisiológico, aproximadamente el 2% de amonio existe como NH₃ gaseoso y 98% es ión amonio. En este contexto, la exacerbación de la EH se puede explicar porque el NH₃ neutral se mueve más fácilmente a través de la barrera hematoencefálica que el NH₄⁺.

Finalmente, el impacto de la hipokalemia en la exacerbación de la EH es modulado a nivel renal. Si menos potasio alcanza los túbulos colectores, más iones de hidrógeno son llevados dentro de la célula, produciendo un estado de relativa acidosis intracelular. Los riñones luego generan más amonio y glutamato a partir de glutamina en un esfuerzo por balancear el estado ácido-base del paciente. A través de este complejo mecanismo de homeostasis ácido-base, los riñones tienen la capacidad de mejorar y exacerbar el balance del amonio.

Flujo del amonio en el músculo

El tejido muscular también participa de manera importante en el metabolismo del amonio sintetizando glutamina a través de la glutamina-sintetasa. El amonio puede ser captado o liberado del músculo. Durante el ejercicio se ha observado un incremento del nivel de amonio en sangre, probablemente relacionado con la activación del ciclo nucleótido purina, y también en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada con poca masa muscular, asociado a una menor síntesis de glutamina.¹⁶

Toxicidad del amonio

A pesar de la amplia evidencia que implica al amonio como el factor más importante

en la producción de la EH, los mecanismos celulares precisos no son bien conocidos. Se postulan múltiples efectos neurotóxicos, que incluyen el desarrollo de astrocitosis Alzheimer tipo II, edema cerebral con alteraciones en el transporte de aminoácidos, agua y electrolitos a través de la membrana neuronal¹¹ y toxicidad de los astrocitos por estrés oxidativo y nitrosativo producido por el amonio debido al incremento del calcio intracelular, que lleva a disfunción mitocondrial y falla en la producción de energía celular.

Otros mecanismos propuestos en la disfunción neuronal incluyen la oxidación de RNA inducida por amonio, la activación de proteínas quinasa activadas por mitógeno y la activación del factor nuclear-κβ, todos los cuales llevan a un aumento de la actividad de las citoquinas y de la respuesta inflamatoria con deterioro de las señales intracelulares.¹²

Los argumentos contra la hipótesis del amonio incluyen: la observación de que aproximadamente el 10% de pacientes con EH muestra niveles normales de amonio sérico; el hecho de que muchos pacientes tienen elevados niveles de amonio sin evidencia de EH, además de que el amonio, cuando es administrado a pacientes cirróticos, no induce los cambios clásicos electroencefalográficos asociados con la EH.^{15,16}

Otras toxinas

GABA (ácido gamma-aminobutírico)

El GABA es una sustancia neuroinhibitoria producida en el tracto gastrointestinal. De todas las terminaciones nerviosas cerebrales, 24 a 45% son GABAérgicas. En pacientes con cirrosis se ha observado un incremento del tono GABAérgico, posiblemente por la disminución del metabolismo hepático del GABA.¹⁵

Cuando el GABA cruza la barrera hematoencefálica extrapermeable en los pacientes con cirrosis, interactúa con receptores postsinápticos supersensibles. Los receptores GABA, en asociación con receptores para

benzodiazepinas y barbitúricos, regulan un canal selectivo del ión cloro. La unión del GABA a su receptor permite el ingreso de iones de cloro a la neurona postsináptica, generando un potencial postsináptico inhibitorio. La administración de benzodiazepinas y barbitúricos a pacientes con cirrosis incrementa el tono GABAérgico y predispone a la depresión del estado de conciencia.¹⁶

Se ha observado además que el incremento de amonio aumenta la síntesis y liberación de neuroesteroides en la membrana externa de la mitocondria astrogial. Algunos neuroesteroides —como tetrahidroprogesterona (THP) y tetrahidrodeoxicorticosterona (THDOC)— son potentes agonistas del complejo receptor GABA, en donde hay sitios específicos para los neuroesteroides distintos a los de las benzodiazepinas y barbitúricos. Los niveles de estos neuroesteroides están incrementados en modelos de ratones con insuficiencia hepática y se ha observado que al inyectárseles THP o THDOC a ratones normales se indujo cambios en los astrocitos y sedación.¹⁷

Cada una de estas alteraciones en el sistema de neurotransmisión GABA potencialmente incrementa la neurotransmisión inhibitoria, contribuyendo a las manifestaciones de la EH en los pacientes con cirrosis hepática.

Falsos neurotransmisores

La alteración de la concentración de catecolaminas puede jugar un rol en la patogénesis de la EH y está asociada con alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos. En la cirrosis hepática se ha encontrado niveles bajos de aminoácidos (aa) de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) y elevación del nivel de aa aromáticos y triptofano en sangre y en cerebro. Las altas concentraciones de fenilalanina en el cerebro pueden inhibir la tirosina 3-hidroxilasa, la enzima llave para la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos. Otras aminas —como tiramina, octopamina y feniletanolamina— son sintetizadas por vías metabólicas alternas de la tirosina,

compitiendo con neurotransmisores catecolaminérgicos normales como la dopamina por el mismo sitio del receptor. La depleción cerebral de dopamina y el desplazamiento de esta por neurotransmisores falsos puede llevar a un deterioro en la neurotransmisión dopaminérgica. La octopamina es también producida fuera del cerebro por las bacterias intestinales, y debido al deterioro del metabolismo hepático, su concentración en sangre puede incrementarse. Esta teoría ha estimulado numerosos estudios para definir el rol de los cambios en los patrones de aa y el deterioro de la neurotransmisión dopaminérgica, cuyos resultados son aún controversiales.^{12,17}

Glutamato

Es el más importante neurotransmisor excitatorio del cerebro de los mamíferos. Como otros neurotransmisores, el glutamato está presente en varios compartimentos. Solo el glutamato del compartimento neuronal es biológicamente activo; el glutamato en el compartimento glial es un importante metabolito y está involucrado en la fijación de amonio en el cerebro. Estudios en animales con EH muestran disminución en el número y afinidad de receptores de glutamato en el cerebro, lo que lleva a alteraciones en la neurotransmisión glutaminérgica. Estos hallazgos, junto con los cambios en la neurotransmisión GABAérgica, producen alteraciones en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria en la EH.¹¹

Manganeso

El manganeso aumenta la síntesis de neuroesteroides a través de la activación de proteínas traslocadoras en la membrana del astrocito.^{18,19} Su incremento ha sido demostrado en la hepatitis aguda, la hepatitis crónica y en los desórdenes congénitos como el síndrome de Alagille. Se ha reportado un alto contenido de manganeso en el *globus pallidus* de animales así como en el tejido cerebral de pacientes que fallecieron por EH. Además, se ha observado que los mineros con exposición crónica a

manganeso desarrollan encefalopatía y características extrapiramidales similares a la EH. Asimismo, se postula que el manganeso deteriora el metabolismo oxidativo neuronal.²⁰ El rol del manganeso en la patogénesis de la EH y la posibilidad de su quelación como tratamiento necesitan ser evaluados en futuros estudios.

Zinc

El zinc es un elemento esencial y funciona como antioxidante. En pacientes con cirrosis, particularmente en aquellos con EH, se han reportado bajas concentraciones de zinc. Los pacientes con falla hepática aguda y subaguda han mostrado tener bajos niveles séricos de zinc, y en animales experimentales los suplementos de zinc han conducido a la reducción del amonio sérico. El déficit de zinc llevaría a una alteración de los neurotransmisores parecida a la producida por el GABA y la norepinefrina.^{20,21} El rol del zinc en la patogénesis de la EH aún requiere ser más estudiado.

Hiponatremia

La hiponatremia (concentración sérica menor de 130 mmol/l) es frecuente en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal debido a la activación de la hormona antidiurética (vasopresina) secundaria a la disminución del volumen arterial efectivo relacionado con la vasodilatación arterial esplácnica. Desafortunadamente, la hiponatremia crónica lleva a depleción de los osmolitos intracelulares orgánicos, de los cuales el mioinositol juega un rol primario en la regulación del agua intracelular. Los osmolitos presentes en los astrocitos proveen un mecanismo de defensa celular contra el edema intracelular, pudiendo ser rápidamente acumulados o depletados de acuerdo con lo detectado por los sensores osmóticos. Una teoría es que la hiponatremia

crónica conduce a la depleción de los osmolitos, y los astrocitos no pueden compensar estos cambios en los períodos de hiperamonemia o inflamación, lo que genera edema de astrocitos, edema cerebral de bajo grado, estrés oxidativo y nitrosativo y disfunción del astrocito. La hiponatremia puede no ser suficiente para explicar la EH, sin embargo, se ha demostrado que es un predictor significativo del desarrollo de EH clínica en pacientes con cirrosis.^{22,23}

Inflamación

En la actualidad se reconoce que las infecciones pueden empeorar la progresión de la EH y el edema cerebral. Además, varias citoquinas —como IL-1B y TNF- α — se unen a receptores en el cerebro y activan señales inflamatorias, liberando citoquinas proinflamatorias adicionales. Las alteraciones en el receptor tipo toll-4, un receptor responsable del reconocimiento de las bacterias gram negativas, pueden provocar parcialmente el estado inflamatorio en el paciente cirrótico. En pacientes con cirrosis, el polimorfismo de este receptor puede incrementar el riesgo de infección y de EH.²⁴ El bloqueo de este receptor está siendo investigado como un mecanismo para tratar tanto la EH en la insuficiencia hepática aguda como en la crónica.

Flujo sanguíneo cerebral

Se ha reportado que con el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET scan) con oxígeno (flujo) y nitrógeno (metabolismo de amonio) en pacientes con cirrosis se demuestra una redistribución del flujo sanguíneo de la corteza cerebral a áreas basales, como el tálamo y el cerebelo, con alteraciones del metabolismo de la glucosa. Estas diferencias reflejan los diferentes niveles de metabolismo del amonio en zonas con distintos flujos. También es posible que así como la vasoconstricción renal se asocia al síndrome hepatorenal,^a la vasoconstricción cerebral en la EH refleja una respuesta a la vasodilatación sistémica.

a Sobre el tema, consúltese el artículo de los doctores Juan J. Suárez Martínez y María J. Suárez Dávalos, p. 234.

Estrés oxidativo cerebral

El estrés oxidativo ha sido implicado en la patogénesis de un número importante de desórdenes neurológicos. Los mecanismos potenciales del estrés oxidativo podrían incluir la alteración del flujo sanguíneo, la compleja respuesta metabólica a los cambios en el metabolismo sistémico y la liberación de citoquinas en el cerebro. Las reacciones de nitrosilación también producen estrés oxidativo con efectos deletéreos similares en el cerebro.²⁵

Microflora intestinal

La influencia de la microflora intestinal es reconocida en varias entidades, como en la enfermedad inflamatoria intestinal, el colon irritable y la obesidad. La flora bacteriana juega un rol importante en la génesis del amonio y de otros mediadores circulantes en la EH, además de contribuir a la adaptación intestinal del cirrótico. La cirrosis está asociada con la alteración en los ácidos biliares secundarios que tienen que ver con la modulación de la flora intestinal. Además, los disturbios en la motilidad promueven cambios en la calidad y cantidad de la flora intestinal. El incremento de la permeabilidad intestinal secundaria a la hipertensión portal también promueve la traslocación bacteriana, con aparición de sepsis y respuesta inflamatoria sistémica. Los productos bacterianos tienen efectos biológicos complejos que incluyen cambios en el endotelio, en la función de los macrófagos, en el metabolismo hepático y cerebral y en la inflamación.²⁶

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la EH son inespecíficos y pueden ser desde muy leves alteraciones de la función cerebral hasta el coma profundo. Por eso, la presencia simultánea de estos síntomas y de la enfermedad hepática crónica no es suficiente para hacer el diagnóstico de EH.

Es importante realizar una cuidadosa evaluación neurológica y de la función motora

para excluir otras enfermedades. Se debe tener en cuenta los cambios sutiles en la vida diaria, la alteración del ritmo del sueño, el deterioro del estado de conciencia y de la función cognitiva. En el examen de la función motora se puede encontrar aumento del tono muscular, reducción de la velocidad de los movimientos, ataxia, deterioro postural o reflejos posturales, así como la presencia de movimientos anormales como tremor y particularmente asterixis.²⁷ Dentro de la categoría C de la EH puede haber diferentes patrones de presentación (tabla 2). Algunos pacientes sufren de EH episódica o intermitente con episodios que son precipitados o espontáneos. Los cuadros de EH pueden ser eventos aislados o recurrentes seguidos de períodos con funcionalidad cognitiva aparentemente normal. Otra forma de presentación es la EH persistente o crónica, caracterizada porque los síntomas asociados al déficit en la funcionalidad neuropsicológica nunca llegan a alcanzar una completa resolución.

Finalmente, hay pacientes en quienes la EH no es identificable por una historia clínica detallada y un examen neurológico completo, y solo se detecta por anomalías en las pruebas neuropsicométricas o neurofisiológicas en ausencia de otras causas conocidas. Esta EH se conoce con el nombre de EH subclínica o mínima (EHM).

La severidad de la presentación de la EH también varía entre pacientes. Puede ir desde

Tabla 2. Encefalopatía hepática asociada a cirrosis hepática o tipo C

Episódica	<i>Precipitada:</i> con factor descompensante <i>Espontánea:</i> sin factor descompensante <i>Recurrente:</i> dos episodios dentro de un año
Persistente	Defectos cognitivos que impactan negativamente en su funcionamiento social y ocupacional. Leve: EH grado I Severa: EH grado II-IV
Mínima	No tiene síntomas clínicamente reconocibles de disfunción cerebral.

Tabla 3. Criterios de West Haven

Grado I	Euforia o ansiedad, leve falta de atención Deterioro del desempeño de adición
Grado II	Letargia o apatía Desorientación mínima en tiempo o lugar Cambio sutil de personalidad Comportamiento inapropiado Deterioro del desempeño de sustracción
Grado III	Somnolencia a semiestupor, pero respuesta verbal a estímulo Confusión Desorientación grosera
Grado IV	Coma

Tabla 4. Condiciones que pueden aumentar el nivel de amonio

- Sobrecrecimiento bacteriano
- Citrulinemia
- Toxicidad por drogas (ácido valproico)
- Ejercicio extremo
- Falla hepática fulminante
- Dieta rica en proteínas
- Desórdenes inherentes del ciclo de la urea
- Alteración en la técnica de muestreo (torniquete prolongado, transporte de la muestra sin hielo)
- Comunicaciones portosistémicas
- Síndrome de Reye
- Déficit de zinc

desorientación severa, confusión hasta coma. Típicamente, se usan los criterios de West Haven para categorizar a los pacientes con EH clínica (tabla 3), aunque en la actualidad se están estudiando escalas más precisas.^{4,27}

Importancia del diagnóstico temprano de la EH

Hasta hace poco, la EH se diagnosticaba con la clásica presentación inicial de la EH clínica, pero cada día se está poniendo más énfasis en la detección de la EH en estadios más tempranos (EHM) por dos razones:

- El desarrollo de EH tiene mal pronóstico, estimándose que la supervivencia del paciente con cirrosis hepática es de 25% a los 3 años después del primer

episodio de EH clínica. Además, el 84% de los cirróticos que desarrollan EH en el seguimiento presentaban EHM en el estudio basal.²⁸

- La presencia de EHM provoca un deterioro de la calidad de vida, con mayor alteración en los rubros tiempo libre, alerta, sueño y descanso, interacción social, gestión del hogar, comportamiento emocional y trabajo. Además, altera la habilidad para conducir vehículos.²⁹

Pruebas de laboratorio

En cerca del 90% de pacientes con EH se puede encontrar incremento de amonio arterial, sin embargo, este también puede estar aumentado en pacientes con cirrosis hepática sin signos de EH. Su medición, a veces variable por algunas condiciones (tabla 4), no ayuda a evaluar la evolución de la EH ni la respuesta a la terapia¹⁵ (figura 2).

Ninguna prueba de laboratorio por sí sola hace el diagnóstico de EH. El valor principal de las pruebas de laboratorio es su utilidad para el diagnóstico diferencial de otras encefalopatías metabólicas o la detección de causas precipitantes de la EH.¹⁵

Pruebas neurosicológicas

Para medir las anomalías cognitivas en pacientes sin evidencia clínica de EH, se utiliza un gran número de pruebas neurosicológicas. Su función es identificar selectivamente anomalías en áreas tales como la atención y la función motora fina, que son características de la EHM.

Entre las más comúnmente utilizadas tenemos la prueba de puntajes sicométricos de EH (PSE), que incluye conexión numérica o conexión de figuras; la prueba de símbolos digitales; la prueba de punteado serial y la prueba de trazado lineal. El diagnóstico de EHM se hace cuando hay alteraciones en al menos tres de los cuatro exámenes.

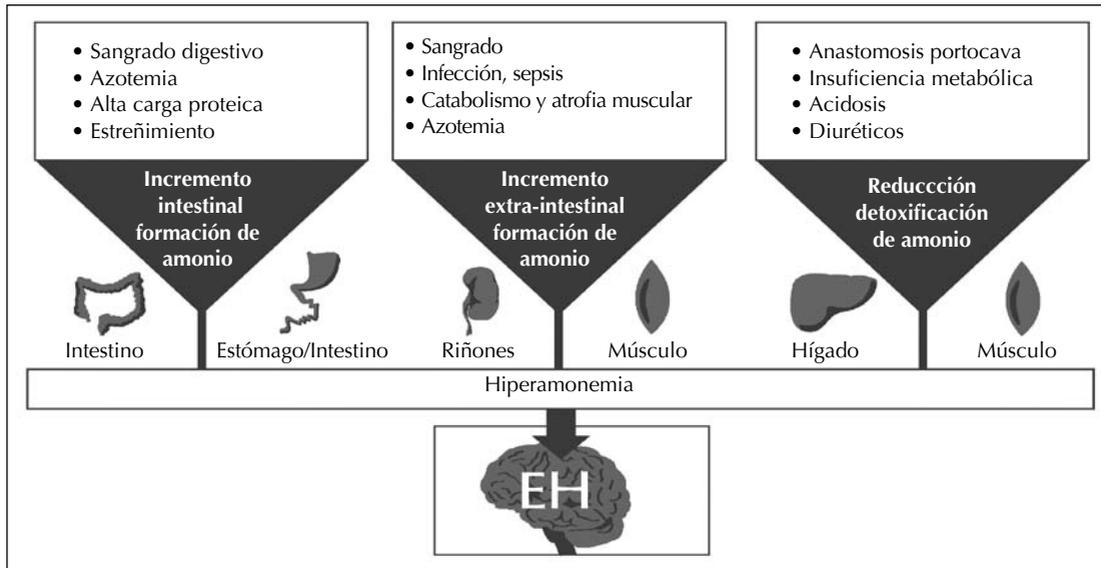


Figura 2. Causas de hiperamonemia

Pruebas neurofisiológicas

En el electroencefalograma (EEG) y en la prueba de potenciales evocados, los hallazgos son inespecíficos y no hacen el diagnóstico de EH. Los cambios clásicos en el EEG asociados con la EH (las ondas de baja frecuencia y alta amplitud y las ondas trifásicas) también están presentes en otras encefalopatías. La respuesta visual evocada también demuestra un patrón clásico asociado con la EH. Estas pruebas no son de utilidad clínica.²

Análisis de frecuencia crítica de parpadeo

Recientemente se están introduciendo en la práctica clínica nuevas herramientas para el diagnóstico de la EHM, como la medición de la frecuencia crítica de parpadeo (CFF) mediante el Hepatonorm TM Analyzer® (R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Friburgo, Alemania). Las ventajas fundamentales del uso de esta nueva herramienta radican en que el método es simple, exacto y seguro para el diagnóstico de la EHM así como para el seguimiento (figura 3), y no está influenciado por la edad o la educación y podría predecir el desarrollo de episodios de EH.³⁰

Tomografía computarizada

Evalúa síntomas neurológicos agudos y descarta otras enfermedades asociadas a confusión y coma, como el hematoma subdural, el absceso cerebral o los tumores. La tomografía también puede demostrar edema cerebral.¹⁵

Resonancia magnética nuclear

Los pacientes con cirrosis sin evidencia clínica de EH exhiben anomalías de alta señal, simétricas en el *globus pallidum* en las imágenes T1. La inspección profunda de las señales T1 muestra un incremento en la sustancia blanca y estructuras extrapiramidales. Estas anomalías se hacen más evidentes

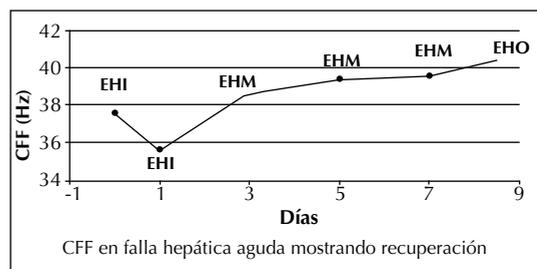


Figura 3. CFF para el monitoreo de EH. (Fuente Kircheis G, et al. Hepatology 2002;35:357-66).

cuando la disfunción hepática aumenta. La acumulación de manganeso puede explicar también los hallazgos en T1.³¹

Resonancia magnética nuclear con espectroscopía

Con apropiado control de calidad y estandarización, esta prueba puede ayudar a cuantificar sustancias químicas en el cerebro. En la EH se ha demostrado un incremento de glutamina y una disminución de la concentración de mioinositol y colina.¹³

Tomografía con emisión de positrones

Esta técnica provee imágenes del cerebro que reflejan un específico proceso fisiológico o bioquímico. Ofrece la posibilidad de investigar el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de glucosa y oxígeno, la disponibilidad neuroreceptora y la utilización neurotransmisora.³²

Diagnóstico diferencial

Distinguir la EH de otras causas agudas y crónicas de alteración del estado mental puede ser difícil en pacientes con cirrosis hepática. Algunas de las enfermedades que figuran en la tabla 5 pueden ser diagnosticadas con la ayuda de la tomografía cerebral y de pruebas séricas apropiadas.

TRATAMIENTO

El manejo de la EH consiste en corregir los factores precipitantes y en actuar directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta. Los objetivos del tratamiento son: mantener la función neurocognitiva, revertir las alteraciones del sensorio, mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la enfermedad en el paciente y su familia.

Medidas generales

Es importante monitorizar las funciones cardiovascular, respiratoria y renal; mantener los

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la encefalopatía hepática

Enfermedad	Prueba diagnóstica
Lesiones intracraneales <ul style="list-style-type: none"> Trauma Sangrado Infarto cerebral Tumores Absceso 	Tomografía
Infecciones <ul style="list-style-type: none"> Meningitis Encefalitis Hemorragia subaracnoidea 	Punción lumbar Pruebas virológicas Tomografía, punción lumbar
Encefalopatías metabólicas <ul style="list-style-type: none"> Anoxia Narcosis por CO2 Uremia Cetoacidosis Hipoglucemia Desbalance electrolítico Hiperamonemia sin falla hepática <ul style="list-style-type: none"> - Errores innatos del ciclo de la urea - Síndrome de Reye - Ureterosigmoidostomía Endocrinopatías 	Pruebas séricas
Encefalopatías tóxicas <ul style="list-style-type: none"> Alcohol <ul style="list-style-type: none"> Intoxicación aguda Síndrome de abstinencia Síndrome de Wernicke Drogas <ul style="list-style-type: none"> Tranquilizantes Sicoactivos Salicilatos 	Alcohol sérico, tomografía, administración de tiamina Exámenes toxicológicos
Desórdenes neurosiquiátricos Encefalopatía posconvulsiones	¿? EEG

parámetros metabólicos (electrolitos y glucosa entre otros) y manejar los problemas asociados con la enfermedad hepática crónica como la ascitis, la hemorragia digestiva alta y las infecciones virales hepatotrópicas, entre otras.

Identificar y tratar los factores precipitantes

En muchos pacientes, la EH es resultado de factores precipitantes. Gran parte de las

Tabla 6. Factores clínicos que pueden precipitar la encefalopatía hepática

- Uremia y azoemia
- Hemorragia gastrointestinal
- Deshidratación
- Alcalosis metabólica
- Hipokalemia
- Estreñimiento
- Exceso de proteína en la dieta
- Infección
- Sedantes, benzodiazepinas, barbitúricos
- Hipoxia
- Hipoglicemia
- Hipotiroidismo
- Anemia

causas son tratables y la terapia está asociada con una rápida mejoría de la EH. Los factores precipitantes (tabla 6) deben ser identificados y corregidos antes del diagnóstico final.

TERAPIAS ESPECÍFICAS DISPONIBLES

El tratamiento específico tiene como finalidad actuar sobre los mecanismos involucrados en la patogénesis de la EH.

Corrección de las deficiencias nutricionales

Proteínas y aminoácidos de cadenas ramificadas

Los pacientes con cirrosis frecuentemente tienen una pobre reserva nutricional debido a la anorexia, pobre dieta, mala absorción y alteración en el estado metabólico. Por el rol de las proteínas en la amoniogénesis, en el pasado se recomendaba rutinariamente la restricción de las proteínas.

Sin embargo, se ha demostrado que es más importante disminuir la producción de aminoácidos a partir de proteínas endógenas que restringir las proteínas de la dieta.³³ Por lo tanto, se recomienda que tan pronto se pueda reiniciar la vía oral, se aumente progresivamente las proteínas hasta alcanzar 1-1,5 g/kg/día o la dosis máxima tolerada.

Varios estudios han evaluado los efectos de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en los pacientes con EH. Los preparados orales con alto contenido de AACR y una reducida cantidad de aminoácidos aromáticos pueden mejorar los síntomas neurológicos, asegurando un adecuado aporte de proteínas. Once estudios randomizados controlados que administraron AACR parenteral u oralmente confirmaron que estos mejoran en forma significativa la EH, aunque sin evidencia de aumentar la sobrevida.³⁴ Se recomienda una dieta con proteínas de origen vegetal, la que es mejor tolerada que las proteínas animales debido al mayor contenido de fibra y los bajos niveles de aa aromáticos.

Suplementos de zinc

El déficit de zinc es frecuente en los pacientes cirróticos, pero este debe corregirse solo si ha sido confirmado. El acetato de zinc se usa a dosis de 220 mg dos veces al día.

Reducción de amonio y otras toxinas

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa (galactósido-fructosa) y el lactitol son disacáridos que no pueden ser hidrolizados por las disacaridasas intestinales; son convertidos en el colon a ácido láctico y acético. Estos disacáridos estimulan la incorporación de amonio dentro de las proteínas bacterianas, reduciendo la cantidad disponible para la absorción intestinal. Además, la fermentación bacteriana disminuye el pH colónico, lo que reduce la absorción del amonio por difusión no-iónica y promueve también el crecimiento de lactobacilos no productores de amonio.³⁵

El problema de su uso son los efectos adversos (diarrea, meteorismo o dolor abdominal). La lactulosa se utiliza a dosis de 30 a 45 ml por vía oral o por sonda nasogástrica de 2 a 4 veces al día hasta lograr 2 a 3 deposiciones por día. El lactitol se administra a dosis de 10 gr cada 6 horas o 67 gr/100 ml hasta lograr 2 deposiciones diarias.

L-ornitina L-aspartato

Es una sal estable de aminoácidos: ornitina y ácido aspártico. Su uso se basa en el concepto de que la ornitina y el aspartato son convertidos a glutamato, reduciendo las concentraciones de amonio.

Está disponible en formulaciones vía oral y los resultados de su uso son alentadores.^{38,39} La dosis de ornitina aspartato es de 18 a 30 gr/día por vía oral.

Benzoato de sodio

Forma el ácido hipúrico después de la interacción con glicina. El hipurato es un fijador de amonio que es excretado por los riñones. Su uso es limitado debido a la carga de sodio que contiene. Se utiliza a dosis de 5 g dos veces al día por vía oral.

Alfa-ceto análogos de aminoácidos

Derivados de aminoácidos deaminados, conocidos como cetoácidos; se combinan con el amonio para generar aminoácidos.⁴⁰ Sin embargo, los resultados de estudios publicados no han sido concluyentes, por lo que no se recomiendan en forma rutinaria.

Modulación de la flora bacteriana fecal

Antibióticos

Los antibióticos de elección son los no absorbibles, como la neomicina, que actúa a nivel de las bacterias colónicas deteriorando la actividad de la glutaminasa en las vellosidades intestinales.

Actualmente casi no se administra porque su uso prolongado puede causar nefrotoxicidad y ototoxicidad. Otro antibiótico utilizado es el metronidazol, que actúa reduciendo la amoniogénesis, sin embargo, puede asociarse a neurotoxicidad y provocar mala absorción intestinal o superinfección por estafilococos.³⁶

La dosis utilizada de neomicina es de 3-6 g al día por un período de 1-2 semanas y la de metronidazol es de 250 mg dos veces al día.

La rifaximina es un compuesto sintético pobremente absorbido que tiene cobertura contra bacterias aeróbicas-anaeróbicas gram positivas y negativas.

El derivado rifampin se une a la subunidad beta del DNA dependiente del RNA polimerasa de la bacteria.⁴² En estudios ramdomizados controlados ha demostrado una significativa reducción de los episodios de EH y disminución de las hospitalizaciones en un período de 6 meses de seguimiento en pacientes con EH recurrente.

Además, se puede usar asociado a la lactulosa con buena tolerancia.⁴³ Los efectos adversos más comunes son cefalea, constipación y vómitos. Se recomienda dosis de 550 mg dos veces al día.

Uso de prebióticos y probióticos

Los disacáridos pueden funcionar como prebióticos. Probióticos como el *Lactobacillus acidophilus* inhiben el crecimiento de bacterias protolíticas, reduciendo los niveles de producción de amonio.³⁷

Su uso en la EH clínica aún no debe ser recomendado por la falta de estudios controlados. En EHM, dos estudios sugieren que puede ser efectivo en mejorar las pruebas sicométricas.

Acarbosa

La acarbosa inhibe la alfa glicosidasa y la hidrolización de carbohidratos a monosacáridos. Reduce además la flora bacteriana que produce sustancias similares a las benzodiazepinas, mercaptanos y amonio. Su uso requiere mayores estudios. Los efectos adversos más frecuentes son flatulencia y diarrea. La dosis utilizada es de 150 a 300 mg/día.

Modulación de la neurotransmisión

El flumazenil ha sido usado en varios estudios para el tratamiento de la EH, especialmente la EH aguda. Una revisión sistematizada ha identificado su beneficio en el manejo de los

síntomas de la EH. Sin embargo, su efecto es corto debido a la vida media del fármaco.

La alteración de la neurotransmisión dopaminérgica ha sido implicada en la génesis de los efectos similares al Parkinson asociados con la EH.

No obstante, los datos disponibles del uso de bromocriptina no apoyan el empleo de agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la EH.

RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA EH

EH episódica

La EH puede deberse a factores precipitantes o espontáneos. También puede haber uno o más eventos de EH durante un año. En estos casos la terapia recomendada será:

- Medidas generales.
- Identificar y tratar los factores precipitantes.
- Iniciar lactulosa o rifaximina como terapia de primera línea.
- Si no hay respuesta a una droga, considerar la combinación de las terapias.

EH persistente

Por lo general, se manifiesta como una alteración permanente del estado mental en sujetos con cirrosis. Estos pacientes pueden tener comunicaciones portosistémicas espontáneas o enfermedad hepática avanzada, frecuentemente asociada a desnutrición severa. La terapia recomendada es:

- Medidas generales.
- Identificar y tratar los factores precipitantes; si hay presencia de comunicaciones portosistémicas anatómicas definidas, estas deben ser corregidas.
- Iniciar lactulosa o rifaximina.
- Si la función hepática está muy deteriorada, puede recomendarse el trasplante hepático.

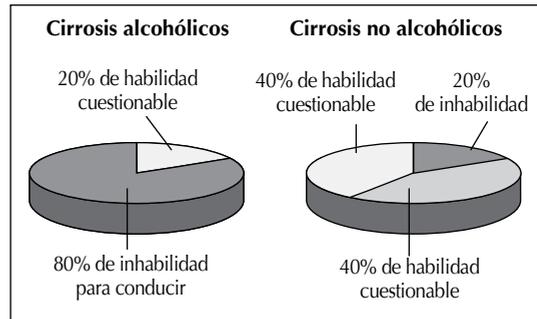


Figura 4. EHN y habilidad para conducir. (Fuente: Schorner H, et al. *Dig Dis Sci* 1981;26(7):622-30.)

EH mínima

La EHM es la principal causa de disfunción cognitiva en pacientes con cirrosis. Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar EH, además de la disminución de la calidad de vida, alteraciones en su situación socio-económica y mayor riesgo de accidentes vehiculares (figura 4) y de mortalidad si tienen un accidente. Estudios ramdomizados han demostrado que la rifaximina y la lactulosa mejoran las pruebas sicométricas en pacientes con EHM. La rifaximina también ha probado mejorar la capacidad de conducir vehículos.^{42,43} Sin embargo, faltan mayores estudios para recomendar terapias específicas.

EH después de la derivación transyugular portosistémica (TIPS)

Un tercio de sujetos que recibieron TIPS desarrollaron EH.⁴⁴ Los factores de riesgo para EH son: edad, disfunción hepática severa, tamaño de la derivación e historia de EH previa al TIPS. Se ha reportado que las prótesis recubiertas se asocian con menos EH, sin embargo, un estudio informó que 50% de pacientes que recibieron prótesis recubiertas desarrolló EH.⁴⁵ La profilaxis con lactulosa o rifaximina no ha demostrado ser útil. Sin embargo, si la EH ocurre, usualmente responde a las terapias recomendadas. Si la EH es refractaria a ambas drogas, debe reducirse el tamaño de la derivación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002;17:221-7
2. Amodio P, Del Piccolo F. Encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:531-5.
3. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM EsSalud. *Rev Gastroenterol Peru* 2007;238-45.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy -- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
5. Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV, Panicker KS. New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis* 2007;22:219-34.
6. Vince AJ, Burridge SM. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactulose, lactulose and glucose. *J Med Microbiol* 1980;13:177-91.
7. Floch MH, Katz J, Conn HO. Qualitative and quantitative relationships of the fecal flora in cirrhotic patients with portal systemic encephalopathy and following portacaval anastomosis. *Gastroenterology* 1970;59:70-5.
8. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon. Effects of cleansing, neomycin and acetohydroxamic acid. *N Engl J Med* 1970;283:159-64.
9. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P, Roth E, Ziebig R, Lochs H. Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration. *Gut* 2000;46:849-55.
10. Tizianello A, Deferrari G, Garibotto G, et al. Renal ammoniogenesis in man with acute metabolic alkalosis. *Contrib Nephrol* 1988;63:105-13.
11. Romero-Gómez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004;41:49-54.
12. Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:281-8.
13. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114:188-93.
14. Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR. Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity. *Metab Brain Dis* 2009;24:103-17.
15. Jones EA. Ammonia, the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:275-81.
16. Helewski K, Kowalczyk-Ziomek G, Konecki J. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission in pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Wiad Lek* 2003;56:560-3.
17. Nie YQ, Zeng Z, Li YY, Sha WH, Ping L, Dai SJ. Long-term efficacy of lactulose in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003;42:261-3.
18. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-4.
19. Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 1995;345(8951):735.
20. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003;2:122-30.
21. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755-64.
22. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-9.
23. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44(6):1535-42.

24. Guarner-Argente C, Sánchez E, Vidal S, et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1192-9.
25. Häussinger D, Görg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:87-92.
26. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39(5):1441-9.
27. Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002798.
28. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-21.
29. Bajaj JS, Heuman DM, Wade J. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140(2):478-87.
30. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-85.
31. Shah NJ, Neeb H, Zaitsev M, et al. Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2003;38:1219-26.
32. Miese F, Kircheis G, Wittsack HJ. H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1019-26.
33. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-45.
34. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001939.
35. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003044.
36. Maddrey W. Role of antibiotics in the management of hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5(Suppl 1):S3-S9.
37. Boca M, Vyskocil M, Mikulecky M. Complex therapy of chronic hepatic encephalopathy completed with probiotic: comparison of two studies *Cas Lek Cesk* 2004;143:324-8.
38. Kircheis G, Nilius R, Held C. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:351-60.
39. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:453-62.
40. Albrecht J, Zielinska M. The role of inhibitory amino acidergic neurotransmission in hepatic encephalopathy: a critical overview. *Metab Brain Dis* 2002;17:283-94.
41. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998;28:374-8.
42. Massa P, Vallerino E, Dodero M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double-blind, double dummy study versus lactulose. *Eur J Clin Res* 1993;4:7-18.
43. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
44. Riggio O, Merli M, Pedretti G, Servi R. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996;41:578-84.
45. Conomy JP, Swash M. Reversible decerebrate and decorticate postures in hepatic coma. *N Engl J Med* 1968;278:876-9.
46. Sanaka MR, Ong JP, Mullen KD. Challenges of designing hepatic encephalopathy treatment trials. *J Hepatol* 2003;38:51-8.

◀ CARLA BUSTÍOS SÁNCHEZ



SECCIÓN V

Trasplante hepático

Trasplante de hígado

LUIS S. MARSANO OBANDO ◀

LOS PRIMEROS INTENTOS de trasplante de hígado fueron hechos en 1963 por el Dr. Thomas Starzl en la Universidad de Colorado. Su éxito fue limitado, pero con los avances de la técnica quirúrgica y en materia de inmunosupresión los resultados mejoraron, hasta que en 1983 la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) declaró que “el trasplante de hígado es una modalidad de tratamiento para pacientes con enfermedad terminal del hígado”.

En el año 2010 se efectuaron 6291 trasplantes hepáticos en EE. UU., 282 de estos de donante vivo, aunque desgraciadamente la lista de espera ese mismo año era de 16.148.

El aumento explosivo en la cifra de candidatos supera ampliamente el número de hígados disponibles para trasplante, lo que empeora la mortalidad de quienes están en “lista de espera”. Ello ha conducido al uso de órganos que son menos que ideales y a dividir órganos, dando parte del hígado a niños pequeños y parte a un adulto.

Otra modalidad que ha ayudado a atenuar el déficit de órganos es el uso de “donantes vivos”, que consiste en que un adulto sano dona gran parte de su hígado, quedándose con una porción menor, la que aumentará de tamaño por regeneración.

CUIDADO BÁSICO DEL PACIENTE QUE SERÁ TRASPLANTADO

Los pacientes con cirrosis deben ser protegidos de infecciones recibiendo vacunas contra hepatitis A,^{1,2} hepatitis B,³ neumococo, pertusis, difteria, tétano e influenza. No deben comer productos de mar sin cocinar (p. ej., cebiche, sushi) por el riesgo de adquirir infecciones letales por vibrión vulnificus o vibrión arginofilicus; todos los productos de origen animal deben ser bien cocinados y las frutas y vegetales lavados cuidadosamente. Los productos lácteos deben ser pasteurizados.

Es necesario realizar estudios de parásitos en heces en los pacientes con eosinofilia; la búsqueda del *Strongyloides* es especialmente importante por el riesgo de autoinfección por el uso de drogas inmunosupresoras después del trasplante.

Para evitar la pérdida de masa muscular, el paciente debe comer tres comidas y cuatro entremeses al día.⁴ La dieta debe tener entre 1,2 a 1,5 gramos de proteína por kilo de peso y una cantidad adecuada de calorías. En el cirrótico con evidencia de malnutrición, esta cantidad oscila entre 30-40 kcalorías por kilogramo de peso.⁵ Para aumentar la masa muscular, los pacientes deben recibir 500 a 750 kcalorías de las calorías necesarias con

por lo menos 20 g de proteína antes de acostarse (esto se hace fácilmente administrando 2 latas de Glucerna® o Ensure-Plus®, p. ej.).⁶

Los pacientes con ascitis^a deben limitar su ingesta de sodio a 88 mEq (2 gramos) al día.⁷ El agua debe restringirse solo si el paciente tiene hiponatremia hipervolémica dilucional ($\text{Na} \leq 120 - 125$ mEq/l).⁸ La ascitis se trata con diuréticos, generalmente espirolactona en combinación con furosemida, en dosis única en la mañana. La dosis usual de inicio es de 100 mg de espirolactona más 40 mg de furosemida, y se incrementa siguiendo la misma proporción hasta un máximo de 400 mg de espirolactona y 160 mg de furosemida al día. Para evaluar la respuesta al diurético, se puede medir la concentración de Na y K en la orina en una alícuota obtenida antes de la siguiente dosis matutina de diuréticos (más de 22 horas después de la dosis previa de diuréticos). Si la concentración de Na es mayor que la de K, la dosis debe ser corregida para controlar la ascitis si el paciente sigue una dieta de 88 mEq de Na al día. Si el paciente no pierde peso y su eliminación de Na en orina de 24 horas es mayor de 78 mmol, o si su relación Na/K es >1 en una muestra de orina antes de la dosis matutina de diuréticos, eso indica que está ingiriendo más de 2 g (88 mmol) de Na al día.⁸

Se debe utilizar la dosis más baja posible de diuréticos para minimizar el potencial de daño renal. La meta es una pérdida de peso de 500 g al día en pacientes sin edema y de 1000 g al día en aquellos con edema. Si el paciente desarrolla ascitis refractaria, definida como aquella que no se controla siguiendo una dieta de 2 g de sodio además de la dosis máxima de diuréticos ya mencionada, o aquella que produce elevación de la creatinina de más de 0,3 mg/dl antes de llegar a la dosis máxima de diuréticos, el paciente puede tratarse con paracentesis de gran

volumen con reemplazo de albúmina endovenosa (8 g por litro removido de ascitis) después de discontinuar los diuréticos si producen azotemia o si la excreción de sodio es de menos de 30 mmol al día.⁹

El TIPS (derivación intrahepática portosistémica transyugular) puede ser necesario si la ascitis está tabicada o si el paciente requiere paracentesis muy seguida pero tiene un puntaje MELD (puntaje de enfermedad terminal hepática de la Clínica Mayo – *Mayo End Stage Liver Disease Score*) de 15 o menos y una bilirrubina de 4 mg/dl o menos.

Con MELD entre 15 y 18, o con bilirrubina entre 4 y 5 mg/dl, el riesgo de colocar un TIPS aumenta y su uso es controversial. Puntajes de MELD mayores de 18 o de creatinina mayores de 5 mg/dl contraindican el TIPS. El uso de midodrina cada 8 horas puede ayudar en el manejo de la ascitis refractaria.¹⁰ Los pacientes que desarrollan disfunción renal con creatinina de menos de 1,5 mg/dl pero depuración de creatinina disminuida con valores entre 80 y 40 ml/minuto pueden mejorar con el uso continuo de pentoxifilina 400 mg 3 veces al día.¹¹

Todo cirrótico que desarrolla ascitis por primera vez, y todo aquel con ascitis que es admitido al hospital o que empeora mientras está hospitalizado, debe ser sometido a una paracentesis diagnóstica.

Si no hay infección pero la concentración de proteína en el líquido es $<1,5$ g/dl, debe dársele profilaxis con norfloxacina 400 mg al día mientras permanezca hospitalizado. Los pacientes con ascitis con proteína $<1,5$ g/dl y cirrosis muy avanzada, definida como con puntaje de Child-Pugh ≥ 9 puntos, sea con bilirrubina >3 mg/dl o con disfunción renal (creatinina $>1,2$ mg/dl, nitrógeno ureico >25 mg/dl o hiponatremia ≤ 130 mEq/l) pero sin previo episodio de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), deben ser considerados para profilaxis con norfloxacina 400 mg al día, que ha demostrado disminuir la mortalidad a 3 meses y la

a Sobre el manejo de la ascitis, véase el artículo del Dr. Javier Díaz Ferrer, p. 225.

frecuencia del primer episodio de PBE y de síndrome hepatorenal.^{8,9}

Si el paciente presenta evidencia de PBE y creatinina >1 mg/dl, nitrógeno de urea >30 mg/dl o bilirrubina >4 mg/dl, debe recibir albúmina endovenosa 1,5 g/kg el día del diagnóstico y 1 g/kg dos días después (tercer día), además del antibiótico apropiado (generalmente cefotaxime o ceftriaxona).

La paracentesis debe repetirse después de 48 horas de tratamiento para asegurar que el paciente está respondiendo apropiadamente: la caída del conteo de neutrófilos debe de ser a valores menores del 25% del valor original; de lo contrario, debe modificarse la terapia y evaluar la posibilidad de peritonitis secundaria. Después del primer episodio de PBE, el paciente debe mantenerse en profilaxis secundaria permanente con norfloxacin 400 mg al día.

Los cirróticos que desarrollen derrame pleural deben ser evaluados con una cintigrafía de medicina nuclear, después de remover parte del líquido torácico con una toracentesis e inyectar el marcador radiactivo en el abdomen para establecer la presencia de hidrotórax cirrótico por la migración del marcador radioactivo desde el abdomen hasta la cavidad pleural. El hidrotórax cirrótico se trata con restricción de sodio y con diuréticos, y si no responde, con TIPS. La colocación de tubo de drenaje torácico en pacientes con hidrotórax cirrótico está absolutamente contraindicada.

El síndrome hepatorenal es una causa frecuente de mortalidad y morbilidad. Sucede habitualmente en pacientes con ascitis refractaria, hiponatremia, infección (especialmente PBE), sangrado del tracto digestivo, o por el empleo exagerado de diuréticos. Puede prevenirse con la administración de albúmina endovenosa durante el tratamiento de la PBE, el uso de antibióticos en caso de sangrado del tracto digestivo, con el empleo juicioso de diuréticos, y con la utilización de midodrina en pacientes con ascitis

refractaria y de pentoxifilina por largo tiempo en pacientes con disfunción renal leve. Debe tratarse en forma temprana descontinuada los diuréticos, expandiendo el volumen intravascular con albúmina endovenosa y utilizando vasopresores (midodrina, norepinefrina o terlipresina). Los estudios más extensos han sido realizados con el uso de albúmina más terlipresina. La posibilidad de respuesta a la terapia aumenta si el paciente logra una presión arterial media sostenida de 80 a 85 mmHg. El TIPS se puede colocar después de revertir el síndrome hepatorenal, para prevenir su recurrencia.¹² Es muy importante optimizar la función renal inmediatamente antes y después del trasplante hepático, pues de eso dependerá la función renal futura. Un estudio reciente halló que más de cinco años después del trasplante hepático la enfermedad renal es la segunda causa de muerte, siendo inferior solo a la recurrencia de la enfermedad hepática.¹³ En los pacientes que están esperando trasplante hepático y desarrollan síndrome hepatorenal que no responde a terapia médica y necesitan hemodiálisis, si el período de hemodiálisis es menor de 8 semanas, solo requieren trasplante hepático, pero si es mayor de 8 semanas necesitarán trasplante simultáneo de hígado y riñón.¹⁴ De manera similar, los pacientes que necesitan trasplante hepático a causa de una cirrosis deben tener trasplante simultáneo de hígado y riñón si tienen enfermedad renal crónica con biopsia renal que demuestre glomeruloesclerosis >30% o fibrosis >30%, o aquellos que tienen tasa de filtración glomerular renal \leq 30 ml/minuto.

A todo cirrótico se le debe realizar endoscopia alta para el despistaje de várices grado F \geq 2 (5 mm de diámetro o más), en cuyo caso debe recibir betabloqueadores no selectivos como nadolol, propranolol o carvedilol. Si las várices tienen signos endoscópicos de sangrado inminente como "puntos rojos o marcas rojas de látigo", o si el paciente corresponde a la clasificación Child-Pugh B o C, puede recibir profilaxis

con betabloqueadores no selectivos o con ligadura endoscópica cada dos semanas hasta su obliteración total.¹⁵ Los pacientes con várices <5 mm de diámetro pero con evidencia de “puntos rojos o marcas rojas de látigo”, con sangrado varicoso previo, o aquellos pacientes que están dentro de la clasificación Child-Pugh B o C, deben recibir betabloqueadores no selectivos.

Si el paciente presenta sangrado del tracto digestivo, inmediatamente debe recibir profilaxis con cefotaxime o ceftriaxona endovenosa por 7 días. Además, debe recibir tratamiento empírico con terlipresina, octetrido o somatostatina por 5 días o hasta que esté betabloqueado si el sangrado es varicoso; si el sangrado no es varicoso, estas drogas se descontinuarán. Durante el sangrado varicoso deben hacerse transfusiones de sangre con una “meta conservadora” (mantener la hemoglobina alrededor de 8 g/dl), ya que un reemplazo excesivo aumenta el riesgo de resangrado.^b

Los cirróticos deben tener endoscopia temprana, con ligadura de várices esofágicas si estas son la causa del sangrado. Si el sangrado es de várices gástricas, estas se pueden inyectar con cianoacrilato o se debe hacer TIPS de emergencia. Los pacientes con sangrado de várices esofágicas que tienen riesgo muy alto de resangrado (Child-Pugh B o C) y además tienen puntaje MELD de 15 o menos, deben ser considerados para recibir un TIPS cubierto con PTFE (politetrafluoroetileno), que disminuye el resangrado y mejora la sobrevida ya que dicha cubierta sintética reduce la tasa de oclusión por crecimiento de pseudoíntima dentro del stent.¹⁶ Si el paciente sangró por várices esofágicas y no ha recibido TIPS, debe recibir profilaxis secundaria continua con betabloqueadores no selectivos más ligadura endoscópica de várices esofágicas cada 2 semanas hasta su

obliteración total. La adición de simvastatina puede reducir aún más la hipertensión portal y mejorar la perfusión hepática.¹⁷

Frecuentemente el cirrótico desarrolla hiponatremia, la que tiene mal pronóstico. Debe diferenciarse la hiponatremia hipovolémica (debida a diuréticos, diarrea o ingestión pobre, y sin evidencia de ascitis ni edema) de la hiponatremia hipervolémica dilucional (debida a ingestión excesiva de líquidos o disminución de la eliminación renal de agua libre, frecuentemente en pacientes con ascitis). La primera se trata con solución salina o albúmina endovenosa, la segunda con restricción de líquidos a un litro por día o con tolvaptan;⁹ estos pacientes también pueden ser tratados como si tuvieran síndrome hepatorenal.

Una complicación común de la cirrosis es el síndrome hepatopulmonar. Se debe sospechar cuando la oximetría de pulso es <96% respirando aire ambiental.¹⁸ Se confirma obteniendo gases arteriales que muestran un PaO_2 <70 mmHg o una gradiente de oxígeno alvéolo-arterial de >20 mmHg en la presencia de un ecocardiograma “con inyección de burbujas” de suero salino que demuestre pasaje de dichas burbujas al lado derecho del corazón entre el tercer y sexto latido. El 6% de los cirróticos evaluados para trasplante hepático tiene PaO_2 <60 mmHg. Si el PaO_2 es <60 mmHg, el paciente tiene mortalidad aumentada y recibirá puntos MELD adicionales. Estos pacientes necesitan oxígeno suplementario. Los pacientes con síndrome hepatopulmonar empeoran su oxigenación en un promedio de 5 mmHg por año. La hipoxemia generalmente mejora después del trasplante hepático, pero los pacientes pueden tener complicaciones postoperatorias que incluyen desaturación de oxígeno que requiera ventilación mecánica prolongada, hipertensión pulmonar y embolismo cerebral. La pentoxifilina puede mejorar el síndrome hepatopulmonar leve, pero no es bien tolerada en pacientes con enfermedad más avanzada.^{19,20}

b Sobre el manejo de las hemorragias digestivas, véase el artículo de los doctores Hugo Guillermo Cedrón Cheng y Jorge Huerta Mercado Tenorio, p. 251.

Otra complicación es la hipertensión portopulmonar, que ocurre en 2 a 5% de los pacientes con hipertensión portal. Esta se debe considerar cuando el paciente tiene disnea con el ejercicio o cuando el ecocardiograma con “burbujas continuas de suero salino” demuestra que la presión arterial pulmonar sistólica es de más de 40 mmHg. La hipertensión pulmonar debe confirmarse con cateterización cardiaca del lado derecho que demuestre presión pulmonar arterial media elevada >25 mmHg, con presión pulmonar capilar en cuña <15 mmHg y aumento de la resistencia vascular pulmonar >240 dinas.s.cm⁻². Las presiones pulmonares >35 mmHg aumentan la mortalidad del trasplante y deben ser controladas antes de la operación. Si el paciente responde a la terapia y su presión pulmonar cae por debajo de 35 mmHg, se le otorgan puntos MELD adicionales.²¹ Estos pacientes no son buenos candidatos para el uso de warfarina, beta-bloqueadores o bloqueadores del canal de calcio.

La encefalopatía se trata con azúcares no absorbibles (lactulosa, lactitol, sorbitol), antibióticos (neomicina, rifaximina, metronidazol) y suplementos de zinc. Ocasionalmente se utiliza acarbose, L-carnitina, benzoato de sodio, l-ornitina l-aspartato (LOLA), fenil-acetato o fenil-butilato. Una vez que un paciente ha tenido su primer episodio de “encefalopatía obvia”, el uso prolongado de lactulosa más rifaximina 550 mg 2 veces al día disminuye el número de recaídas y hospitalizaciones.²²

Todos los cirróticos tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Estos pacientes deben estar en un programa de des-pistaje para detección temprana mediante

ecografía del hígado cada 6 meses. Las lesiones sospechosas deben evaluarse con medición de niveles de alfa-fetoproteína y tomografía axial computarizada con multidetector en cuatro fases con “protocolo de masa hepática”, o con imagen por resonancia magnética dinámica con contraste en tres fases siguiendo “protocolo de masa hepática”.²³ Rara vez es necesaria la biopsia de la masa, la que debe hacerse solo si es indispensable. El diagnóstico de tejido debe confirmarse con coloraciones de glypican 3, *heat shock protein 70* y sintetasa de glutamina.

El paciente cirrótico tiene alto riesgo de desarrollar colitis pseudomembranosa, especialmente si está recibiendo inhibidores de la bomba de protones.²⁴ Estas drogas deben administrarse solo cuando es indispensable para controlar síntomas de reflujo gastroesofágico o enfermedad péptica.

Los pacientes con hepatitis B^c deben tratarse con entecavir o tenofovir incluso si sus aminotransferasas ALT o AST son normales y su carga de VHB-ADN es <2000 UI/ml. La meta es lograr un VHB-ADN menor de 2000 UI/ml, e idealmente debe ser no detectable. Si el VHB-ADN es no detectable antes del tratamiento, no se necesita terapia.

Los pacientes cirróticos con hepatitis B crónica muy bien compensada pueden tratarse muy cuidadosamente con interferón o Peg-interferón, pero si tienen cualquier grado de descompensación, este tratamiento puede causar descompensación severa o muerte.²⁵

Los pacientes con hepatitis C^d pueden ser tratados si tienen un puntaje de Child-Pugh menor de 7 (Child-Pugh A), no tienen ascitis y su puntaje MELD es de 18 o menos. Tratar a aquellos con puntaje de Child-Pugh entre 7 y 10 y MELD entre 19 y 24 es controversial por su alto riesgo de descompensación. Un puntaje MELD de 25 o más es una contraindicación para el tratamiento. Las infecciones con el genotipo 1 se tratan por 48 semanas con terapia triple de Peg-interferón, ribavirina y boceprevir o telaprevir, con una

c Sobre la hepatitis B, consúltese los artículos de los doctores Jorge Ferrándiz, Cecilia Cabrera, Verónica Paz y Bertha Cárdenas, p. 16; y Hugo Cheinquer, p. 28.

d Sobre la hepatitis C, véase los artículos de las doctoras Rossana Román Vargas, p. 40, y Milagros Dávalos Moscol, p. 46.

respuesta virológica sostenida de 42-50%. Los cirróticos presentan más problemas de anemia severa durante la terapia triple que con la doble. Los pacientes con infección por los genotipos 2, 3, 4, 5 ó 6 se tratan con Peg-interferón más ribavirina. La duración del tratamiento depende de qué tan rápido se vuelve no detectable el VHC-RNA, pero nunca es de menos de 24 semanas para los genotipos 2 y 3, o menos de 48 semanas para los otros genotipos. Algunos pacientes se benefician con tratamientos de hasta 72 semanas. La severidad de la anemia, leucopenia o trombocitopenia puede hacer imposible el tratamiento.

En los mayores de 50 años o en aquellos que tienen enfermedad inflamatoria intestinal se debe realizar colonoscopia de despistaje. También se debe hacer despistaje de cáncer de mama, de cuello uterino y de próstata, como en el paciente sano.

Los únicos analgésicos recomendados son paracetamol (en dosis de hasta 2 gramos al día) y tramadol. No se debe usar antiinflamatorios no esteroideos por el riesgo de daño renal y de sangrado.

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Hay tres grupos de indicaciones: (i) enfermedad terminal del hígado; (ii) falla hepática aguda; y (iii) enfermedad metabólica o neoplásica originada o presente domi-

nantemente en el hígado, asociada con disminución de la expectativa de vida.

En 1997 se definieron los “criterios mínimos” para entrar en lista espera de trasplante hepático.²⁶ Estos son:

- Necesidad inmediata de trasplante hepático, o
- Enfermedad hepática crónica con sobrevivencia esperada de un año de menos de 90%, o
- Puntaje de Child-Pugh de 7 o más (tabla 1), o
- Sangrado debido a hipertensión portal o episodio de peritonitis bacteriana espontánea.

Enfermedad terminal hepática y enfermedad metabólica o neoplásica originada o localizada predominantemente en el hígado que acorta la expectativa de vida

Uno de los grandes problemas ha sido categorizar en forma objetiva la gravedad de la enfermedad de los pacientes cirróticos. Este problema se ha resuelto con el desarrollo del puntaje MELD, que utiliza parámetros bioquímicos menos susceptibles de manipulación para obtener un resultado que permita categorizar a los pacientes de acuerdo con su riesgo de muerte en tres meses o un año. Este puntaje ha demostrado ser válido en pacientes con enfermedad hepatocelular o con

Tabla 1. Escala de Child-Pugh

	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Grado de encefalopatía	Ninguna	1 ó 2	3 ó 4
Ascitis	Ninguna	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl) hepatocelular [colestática]	1-2 [<4]	2,1-2,9 [4-10]	>= 3 [>10]
Albúmina (mg/dl)	>= 3,5	2,8-3,49	< 2,7
Prolongación tiempo de protrombina (seg) [INR]	1-4 [<1,7]	4,1-6 [1,7-2,3]	>= 6,1 [>2,3]

Child-Pugh: A = 5-6 puntos; B = 7-9 puntos; C = 10-15 puntos.

enfermedad colestática, sean hospitalizados o ambulatorios.²⁷ Un puntaje MELD entre 15 y 17 equivale a riesgo de mortalidad quirúrgica del trasplante hepático. La mayoría de centros no trasplantan a pacientes con puntajes por debajo de este nivel, a no ser que reciban “puntaje por excepción”.

La aplicación del puntaje MELD ha tenido consecuencias positivas: (i) los pacientes son ahora trasplantados con puntajes MELD más altos que en el pasado; (ii) el número de pacientes eliminados de la lista debido a muerte por enfermedad extrema ha disminuido de 25,9% a 6,7%; (iii) la sobrevida de los pacientes ha mejorado ligeramente; y (iv) el número de trasplantes por carcinoma hepatocelular con características de buen pronóstico post-trasplante ha aumentado y su tiempo de espera ha disminuido.

La fórmula del puntaje MELD es la siguiente:

$$\text{MELD} = 3,8 \log (e) \text{ bilirrubina (mg/dl)} + 11,2 \log (e) \text{ INR} + 9,6 \log (e) \text{ creatinina (mg/dl)}$$

En esta fórmula, los valores de bilirrubina o creatinina menores de 1 se redondean a 1, y los valores de creatinina >4 se redondean a 4. El INR es el tiempo de protrombina expresado como “proporción internacional de normalización” (*international normalization ratio*), una manera de estandarizar internacionalmente la medición del tiempo de protrombina entre los distintos laboratorios, y más utilizado que el tiempo de protrombina en segundos.

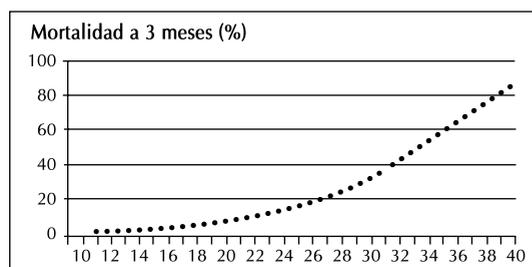


Figura 1. Mortalidad a tres meses en 3437 pacientes de acuerdo con su puntaje MELD²⁸

La fórmula se ha validado prospectivamente en 3437 pacientes, con los resultados que se describen en la figura 1.²⁸ El puntaje MELD no refleja en forma adecuada todos los factores que aumentan la mortalidad del cirrótico. Por eso se han desarrollado “excepciones”, que aumentan el puntaje MELD en situaciones específicas como las que aparecen en la tabla 2.

La sobrevida después del trasplante hepático inicial es de 83% a un año, 73% a cinco años y 67% a los diez años. La sobrevida del injerto hepático es de 70% después de un año.

Tabla 2. Excepciones para el puntaje MELD²⁹

Puntos adicionales para enfermedad hepática avanzada

- Carcinoma hepatocelular
- Síndrome de hígado “pequeño para el tamaño”
- Síndrome hepatopulmonar con PaO₂ <60
- Hipertensión portopulmonar con PAPm = 25-35 mmHg
- Fibrosis quística con daño hepático, con VFE₁ <40%
- Enfermedad poliquística del hígado
- Colangitis bacteriana recurrente con bacteriemia o complicación
- Sangrado gastrointestinal porto-hipertensivo refractario
- Ascitis refractaria

Puntos dados en ausencia de enfermedad hepática avanzada

- Polineuropatía familiar amiloidosa
- Hiperoxaluria primaria tipo I
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- Colangiocarcinoma (en protocolo terapéutico especial)
- Carcinoide neuroendocrino, después de extirpar tumor primario y sin enfermedad extrahepática
- Hemangioendotelio epitelioide hepático, incluso con enfermedad extrahepática
- Adenoma en paciente con enfermedad por almacenamiento de glicógeno
- Tirosinemia tipo 1
- Crigler-Najjar tipo I
- Hipercolesterolemia homocigótica familiar
- Enfermedad con orina de jarabe de arce
- Defectos de mitocondria confinados al hígado
- Desórdenes del metabolismo de ácidos grasos

No hay excepciones para:

- Encefalopatía hepática
- Displasia en colangitis esclerosante primaria
- Prurito intratable
- Síndrome de Budd-Chiari
- Tumores neuroendocrinos distintos al carcinoide
- Cistadenocarcinoma biliar

Falla hepática aguda

La falla hepática aguda (FHA) se define como el desarrollo de encefalopatía hepática y coagulopatía (INR >1,5) dentro de las 26 semanas iniciales desde la aparición de ictericia en un paciente sin previa enfermedad hepática crónica.²⁹ En EE. UU. ocurren 2300-2800 casos por año, siendo responsable del 6% de trasplantes en adultos y del 6% de las muertes por enfermedad hepática. El tiempo transcurrido entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía divide la falla hepática aguda en tres grupos:

- (i) *Hiperaguda*, si se desarrolla en menos de 8 días; en este grupo se incluye a la mayoría de pacientes con daño debido a paracetamol. La sobrevida espontánea es de 35%.
- (ii) *Aguda*, si se desarrolla entre los días 8 y 28. La sobrevida espontánea es de 5%.
- (iii) *Subaguda*, si se desarrolla entre el día 29 y la semana 26. La sobrevida espontánea es de 15%.

Para decidir qué pacientes tienen riesgo de muerte inminente, se han desarrollado varios factores de predicción, los que se describen en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Indicaciones para trasplante hepático en FHA

<p>Paracetamol (VPP: 0,95, VPN: 0,78) pH <7,3, o tiempo de protrombina con INR >6,5 + creatinina >3,4 mg/dl</p>
<p>No paracetamol ni enfermedad de Wilson (VPP: 1, VPN: 0,3) Edad <30 con factor V <20 mg/dl, o Edad >30 con factor V <30 mg/dl, o T de protrombina con INR >6,5, o Tres de los siguientes: - Edad <10 o >40 - Reacción a droga/medicación o causa de FHA no determinada - Ictericia por >7 días antes de desarrollo de encefalopatía - T de protrombina con INR >3,5 - Bilirrubina >17,6 mg/dl</p>

Tabla 4. Indicación para trasplante hepático en la enfermedad de Wilson

Puntos	Bilirrubina (mg/dl)	AST	INR
0	<5,84	<100	<1,3
1	5,85-8,7	100-150	1,3-1,6
2	8,8-11,6	151-200	1,6-1,9
3	11,7-17,5	201-300	1,9-2,4
4	>17,5	>300	>2,4

Un puntaje de 11 o mayor en la tabla modificada de Nazer³¹ descrita, o un tiempo de protrombina con INR >7, son indicaciones para trasplante urgente.

En general, estos factores son muy buenos para predecir quién morirá sin trasplante, es decir, tienen un valor predictivo positivo (VPP) alto, pero no son útiles para predecir quién sobrevivirá sin trasplante, es decir, tienen un valor predictivo negativo (VPN) bajo. Los parámetros que pueden ayudar a predecir la sobrevida sin trasplante son una elevación de alfa-fetoproteína al triple del valor inicial entre los días 1 y 3, o un valor de alfa-fetoproteína por encima de 3,9 mcg/l un día después al que se alcanzó el valor máximo de ALT.³²

En EE. UU., el tiempo medio de espera para trasplantes en falla hepática aguda es de 3,3 días. La sobrevida esperada del paciente a un año es de 82% y la del injerto de 75%.

Las causas comunes de FHA se nombran en la tabla 5.

EL PACIENTE CANDIDATO

Debido al limitado número de órganos disponibles para trasplantar y de recursos para ofrecer un trasplante de hígado, es imperativo seguir un proceso de selección que identifique al candidato que recibirá mayor beneficio (sobrevida adecuada) y que cuidará el órgano y su propia salud.

El primer paso es una evaluación financiera que demuestre que el paciente tendrá los

Tabla 5. Causas de falla hepática aguda

<p>Virales Hepatitis A Hepatitis B +/- Hepatitis D Hepatitis E Hepatitis C (muy rara) Herpes simplex Citomegalovirus Varicela-zóster Epstein-Barr Adenovirus Paramixovirus Fiebre amarilla Fiebre de Ébola Fiebre de Lassa Fiebre de Marburg Fiebre del Valle del Rift</p> <p>Drogas y toxinas debido a dosis Amanita CCl4 Fósforo amarillo Paracetamol Toxina de bacilo cereus</p> <p>Drogas que causan isquemia Cocaína Metanfetamina Niacina de acción prolongada</p>	<p>Reacción idiosincrática a droga Amoxicilina/clavunato Abacavir Ácido nicotínico Ácido valproico Alopurinol Amiodarona Anfetamina Carbamazepina Ciprofloxacino Co-trimoxazol Dapsona Diclofenaco Didanosido Disulfiram Doxiciclina Ecstasy Efavirenz Estatinas Etodolaco Etoposido Fenitoína Flutamida Gemtuzumab Halotano Imipramina Isoflurano Isoniazida Itraconazol Ketoconazol Labetalol Lisinopril Metformina Metildopa Nefazodona Nitrfurantoína Ofloxacina Pirazinamida Propiltiouracilo Quetiapina Rifampin/isoniazida Sulfasalazina Sulfonamida Terbinafina Tolcapona Troglitazona</p>	<p>Enfermedades metabólicas Enfermedad de Wilson Enfermedad neonatal de almacenamiento de hierro Deficiencia de anti-tripsina alfa₁ Galactosemia Intolerancia a la fructosa Tirosinemia</p> <p>Enfermedades debidas al embarazo Hígado graso agudo Síndrome HELLP</p> <p>Enfermedades neoplásicas Linfoma Metástasis hepáticas (pulmón, mama, melanoma)</p> <p>Causas misceláneas Enfermedad de Still del adulto Golpe de calor Hepatitis autoinmune Hígado de <i>shock</i> Síndrome de Budd-Chiari Síndrome de obstrucción sinusoidal (veno-oclusiva) Síndrome de Reye</p>	<p>Botánicos y suplementos Ajonjera (Atractylis gummifera L.; Gum Thistle) Bai-Fang Herbs (nombre de marca) Camedrio (Teucrium chamaedrys; pata de gallo, Germander) Cascabel fétido (Crotalaria retusa; cascabelillo, Rattleweed) Casquete de perro rabioso (Scutellaria lateriflora; Skullcap) Celidonia (Chelidonium majus; Greatercelandine) Charmac (Heliotropium popovii y H. lasiocarpum; Heliotrope) Consuelda (Symphytum officinale L; Comfrey) Efedra (Ephedra sinica; Ma Huang) Gobernadora (Larrea tridentata; jarrilla, Chaparral) He Shon Wu (Polygonum multiflorum; Fo-Ti) Herbalife (nombre de marca) Hierba cana (Senecio vulgaris; azuzón, Senecio) Huamanripa (Senecio tephrosioides) Hydroxycut (nombre de marca) Impila (Callilepis laureola) Jin Bu Huan (nombre de marca) Kava-kava (Piper metysticum) LipoKinetix (nombre de marca) Menta poleo (Mentha pulegium; Pennyroyal) Matracas (Crotalaria juncea; crotalaria, sonajuelas, Sunn hemp) Té verde - extracto (Camellia sinensis)</p>
--	--	---	--

recursos y el apoyo necesarios para cubrir los costos del trasplante y los medicamentos, incluyendo los inmunosupresores. Esto generalmente implica un seguro privado o apoyo del Estado o del sistema de seguridad social.

Luego viene la evaluación médica general, que incluye la hepatológica, para asegurar el diagnóstico y evaluar todas las comorbilidades que puedan afectar la sobrevida del paciente o aumentar las complicaciones.

Además, se debe evaluar el estado de salud con procedimientos acordes con la edad y género del paciente, como son mamografía, Papanicolaou, examen de próstata, radiografía de tórax, densitometría ósea, y colonoscopia para los mayores de 50 años o los que tienen colangitis esclerosante primaria.

Durante esta evaluación, se debe actualizar las inmunizaciones necesarias y hacer una prueba de tuberculina o de QuantiFERON. Los pacientes con factores de riesgo o edad mayor de 40 años pueden necesitar una prueba de esfuerzo cardíaco.

Todos los pacientes generalmente se realizarán un ecocardiograma de 2-dimensiones con estudio continuo de burbujas para evaluar si hay hipertensión pulmonar o síndrome hepatopulmonar, además de un electrocardiograma. El hígado y sus vasos también deben ser evaluados con ecografía del abdomen con doppler y una tomografía axial computarizada del abdomen con 4-fases o una resonancia magnética del abdomen con contraste en 3-fases, para evaluar la posibilidad de carcinoma hepatocelular.

Si hay síntomas o anormalidades radiológicas en los pulmones, es necesario realizar pruebas de función pulmonar y gases arteriales.

Dependiendo de los hallazgos iniciales, se pueden necesitar evaluaciones de subespecialistas en medicina como cardiólogos, neumólogos, neurólogos, oncólogos, infectólogos.

Luego viene la evaluación del cirujano de trasplante, quien se concentrará en los

aspectos anatómicos y técnicos. El cirujano debe discutir los riesgos quirúrgicos con el candidato.

Los pacientes con problemas psicológicos, de adaptación o con historia de enfermedad mental o de abuso de alcohol o drogas ilegales deben ser evaluados por un psiquiatra, quien determinará si existen contraindicaciones psicosociales y ayudará en el manejo del paciente.

Un trabajador social debe evaluar los aspectos psicológicos y sociales que afectarán al paciente y su familia. Asimismo, un consejero financiero debe ayudar al paciente y su familia a entender los costos asociados al trasplante, y también a planificar el manejo de estos para asegurar que el paciente reciba la medicación necesaria a largo plazo. Un nutricionista debe contribuir a optimizar el estado nutricional antes y después del trasplante, y a comprender las modificaciones de la dieta necesarias después del trasplante hepático.

Antes de ser incluido en una lista de espera, el paciente debe ser evaluado por el anestesiólogo para hacer los planes de manejo intraoperatorio.

Las pruebas de laboratorio incluyen las requeridas para establecer el diagnóstico y la evaluación de otras causas comunes de enfermedad hepática. Además, se necesitan serologías para procesos que puedan reactivarse después del trasplante (CMV, virus Epstein-Barr, herpes simplex, hepatitis B, sífilis, tuberculosis, VIH); los pacientes de zonas endémicas pueden necesitar la evaluación de enfermedades parasitarias (malaria, Strongyloidiasis entre otras) y por hongos. Además, son necesarias pruebas de grupo ABO-Rh, depuración de creatinina, análisis de orina y prueba toxicológica en orina. Después de la inclusión en una lista de espera, es útil repetir periódicamente las pruebas que componen el puntaje MELD para reevaluar el riesgo de mortalidad y priorizar al paciente en forma apropiada.

El 25% de las muertes después de un trasplante hepático se debe al incumplimiento del régimen terapéutico ordenado.³³ Un buen candidato debe ser capaz de demostrar que tomará sus medicaciones, acudirá a las visitas médicas, se sujetará a las pruebas y análisis necesarios, se abstendrá de usar sustancias nocivas y cuidará su salud siguiendo las dietas y ejercicios indicados.

Varios factores ayudan a identificar al paciente con alto riesgo de incumplimiento, estos son: comportamiento hostil, falta de apoyo de quien lo cuida, falta de apoyo de amistades, ausencia de estrategias activas para tolerar dificultades y uso de estrategias que solo evitan enfrentar los problemas. El riesgo de incumplimiento es de 30% con un factor o menos, de 50% con 2 a 3 factores y de 80% con 4 factores o más.

El candidato requiere de apoyo social para cumplir con su cuidado básico, transporte, verificación de medicación y soporte emocional. Este apoyo puede venir de familiares, amigos, colegas de trabajo, organizaciones religiosas o sociales. Es muy importante identificar dos o más personas dispuestas a ayudar con el cuidado antes, durante y después del trasplante, hasta que el paciente pueda valerse por sí mismo. Los pacientes con buen apoyo social muestran mayor cumplimiento terapéutico, baja tasa de recidiva, menos depresión y mejor sobrevida del injerto.

La dependencia y el abuso del alcohol son problemas crónicos con recurrencias y remisiones. Solo el 75% de los alcohólicos satisface los criterios para el diagnóstico de dependencia. Los pacientes que han mantenido la abstinencia por más de 5 años tienen poco riesgo de recaída. Todos los demás deben ser considerados para despistaje de consumo de alcohol antes y después del trasplante.

Los factores que incrementan el riesgo de recaída en los alcohólicos son: dependencia del alcohol, abuso de varias sustancias, historia familiar de alcoholismo, depresión, falta de apoyo social estable, abuso del tabaco,

desorden de personalidad y falta de percepción del problema. Los pacientes dependientes del alcohol con riesgo de recidiva necesitan participar en programas que promuevan la abstinencia.

Si definimos una unidad de alcohol como 12 onzas de cerveza o 1,5 onzas de licor o 5 onzas de vino, después del trasplante por enfermedad hepática alcohólica el 69% de los pacientes se mantienen abstinentes, el 10% consume menos de 14 unidades de alcohol por semana y el 21% consume más. Solo en el último grupo el alcohol contribuye a la mortalidad.

Los pacientes que abusan de medicaciones adictivas o drogas ilegales necesitan participar en programas que promuevan la abstinencia y deben ser sometidos a muestreos al azar para detectar el consumo de estas drogas. Es importante tener en cuenta que ciertas medicaciones o comidas pueden dar pruebas falsas positivas para algunas de estas drogas (tabla 6), lo que debe ser investigado antes de retirar a un paciente de la lista de trasplante por incumplimiento de la abstinencia.

Los pacientes que han abusado de los narcóticos pero tienen una razón médica para su uso, deben recibir esta medicación de un solo médico, quien idealmente será un psiquiatra especialista en adicción o en dolor. Igualmente, debe proveerse de esta medicación de una sola farmacia. Es también importante investigar si el paciente está tomando la medicación por una razón equivocada (p. ej., uso de un narcótico para tratar ansiedad) o a una dosis excesiva. Los pacientes que toman metadona para tratar su adicción a los opioides pueden ser trasplantados con un bajo riesgo de recaída o de incumplimiento terapéutico.

Hasta 63% de cirróticos sufren de depresión, condición que disminuye su calidad de vida, aumenta las quejas de malestar o dolor y reduce su capacidad para sobreponerse a la situación médica.³⁴ Tratar la depresión ayuda a que el paciente sea más cumplido

Tabla 6. Pruebas en orina para despistaje de drogas de abuso

Droga	Duración de detectabilidad	Falsos positivos
Anfetaminas	2 a 3 días	Efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, selegilina, clorpromazina, trazodona, bupropion, desipramina, amantadina, ranitidina
Cocaína	Ligera: 2-3 días Intensa: 8 días	Anestésicos tópicos con cocaína
Marihuana	Ligera: 1-7 días Intensa: 1 mes	Ibuprofeno, naproxeno, dronabinol, efavirenz, pantoprazol, aceite de semilla de cáñamo
Opiáceos	1-3 días	Rifampicina, floroquinolonas, semilla de amapola, agua tónica con quinina
Fenilciclidina	7-14 días	Ketamina, dextrometorfano

con su manejo. Los pacientes con historia de ideación suicida necesitan una evaluación intensa; sin embargo, un intento aislado de suicidio no es una contraindicación para el trasplante. Los pacientes con patrón de comportamiento autodestructivo no deben ser considerados para trasplante.

Los pacientes con enfermedad de Wilson pueden tener diversas manifestaciones psiquiátricas, las que no deben contraindicar el trasplante porque son parte de la enfermedad.

Los pacientes con esquizofrenia, desorden esquizoafectivo, enfermedad bipolar o desórdenes de personalidad que estén bien controlados y estables pueden ser trasplantados si cumplen con su tratamiento, tienen buen soporte social y familiar y trabajan en forma armoniosa con el equipo de trasplante.

El consumo de tabaco (fumado, masticado o inhalado) aumenta el riesgo de trombosis de la arteria hepática,³⁵ de enfermedad cardíaca y pulmonar y de cáncer, siendo este último incluso mayor después del trasplante.³⁶ Los pacientes deben hacer lo posible por dejar de fumar. Muchos programas no trasplantan a estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas y relativas figuran en la tabla 7.

Tabla 7. Contraindicaciones para el trasplante hepático

Absolutas
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad maligna extrahepática (excepto hemangioendotelioma epitelióide) • Colangiocarcinoma (excepto en protocolo especial) • Hemangiosarcoma • Sepsis no controlada • Hipertensión portopulmonar con PAPm >35 mmHg a pesar del tratamiento • Abuso activo de alcohol u otras sustancias de abuso • Enfermedad avanzada cardíaca o pulmonar • Incapacidad de cumplir con la terapia de inmunosupresión • Anormalidad anatómica que impide la cirugía • Complicación neurológica irreversible en falla hepática fulminante (PIC >50 mmHg > de 2 horas, PPC <40 mmHg >2 horas) • Obesidad extrema (IMC >= 40) • Obesidad con IMC 35-39,9 con diabetes mellitus o hiperlipidemia, y además <ul style="list-style-type: none"> - Macroalbuminuria - Microalbuminuria >300 mg/dl - Insuficiencia renal (excluyendo el síndrome hepatorenal) - Retinopatía - Enfermedad coronaria arterial - Enfermedad vascular periférica - Isquemia cerebral transitoria o accidente vascular cerebral - Neuropatía autonómica
Relativas
<ul style="list-style-type: none"> • SIDA • Edad avanzada (>65 años) • Apoyo social pobre • Enfermedad maligna extrahepática reciente (<4-5 años para colon, melanoma, mama; < de 2 años para otras) • Cortocircuito (bypass) quirúrgico portosistémico • Síndrome hepatopulmonar con PaO2 <50 mmHg • Malnutrición severa • Obesidad con IMC >= 35 sin otras complicaciones

Una situación especial que puede requerir recomendaciones más específicas es la que considera el riesgo de recurrencia en caso de trasplante a un paciente con historia de neoplasia maligna. Para una consulta específica, se puede acudir al Israel Penn International Transplant Tumor Registry (www.ipittr.uc.edu).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma P, Rakela J. Management of pre-liver transplantation patients - part 1. *Liver Transpl* 2005;11(2):124-33.
2. Cooksley G. The importance and benefits of hepatitis A prevention in chronic liver disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(Suppl):S17-S20.
3. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(7):715-27.
4. Domínguez M, Barcena R, García M, et al. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000;6(4):440-2.
5. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285-94.
6. Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48(2):557-66.
7. Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39(3):841-56.
8. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49(6):2087-107.
9. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
10. Singh V, Dhungana SP, Singh B, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012;56(2):348-54.
11. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, et al. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(3):210-7.
12. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40(1):55-64.
13. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10(6):1420-7.
14. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, et al. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8(11):2243-51.
15. García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2086-102.
16. García-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362(25):2370-9.
17. Abraldes JG, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136(5):1651-8.
18. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(6):749-54.
19. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2008;14(8):1199-203.
20. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1820-3.
21. Krowka MJ, Fallon MB, Mulligan DC, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S114-S116.
22. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362(12):1071-81.

23. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
24. Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, et al. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: a national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010;105(1):106-13.
25. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50(2):227-42.
26. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):628-37.
27. Freeman RB, Wiesner RH, Roberts JP, et al. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 9):114-31.
28. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end stage Liver Disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
29. Proceedings of the MESSAGE Meeting: MELD (model for end-stage liver disease). Exception Study Group. March 1-2, 2006. Chicago, Illinois, USA. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S85-S136.
30. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41(5):1179-97.
31. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27(11):1377-1381.
32. Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005; 41(1):26-31.
33. Dunn J, Golden D, Van Buren CT, et al. Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation* 1990;49(2):349-53.
34. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al. Depression in patients with cirrhosis. Impact on outcome. *Dig Dis Sci* 1997;42(7):1421-7.
35. Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8(7):582-7.
36. Herrero JJ, Lucena JF, Quiroga J, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant* 2003;3(11):1407-12.

↳ LUIS S. MARSANO OBANDO



Complicaciones médicas y cuidados post-trasplante hepático

FEDERICO PIÑERO, MARÍA PÍA RAFFA, MARCELO SILVA ◀

EN 1963, THOMAS STARZL realizó el primer trasplante hepático del mundo en Pittsburgh, Estados Unidos de Norteamérica.¹⁻³ En la actualidad el trasplante hepático (TH) representa la única terapéutica curativa para enfermedades del hígado en estado terminal, sean agudas o crónicas. Gracias al TH, pacientes con una sobrevida a corto plazo inferior al 10% han pasado a tener una sobrevida cercana al 85% y 75% a 1 y 5 años, respectivamente. Sin embargo, si bien la calidad de vida y sobrevida en la mayoría de los casos mejora considerablemente con el trasplante, este no deja de tener complicaciones en el corto y largo plazo.

En este artículo detallaremos las complicaciones médicas no quirúrgicas tempranas y alejadas relacionadas con el TH y desarrollaremos pautas de seguimiento clínico en el largo plazo.

COMPLICACIONES TEMPRANAS

Complicaciones no quirúrgicas perioperatorias

1. Complicaciones relacionadas con el injerto

El tiempo quirúrgico, el tiempo de isquemia fría (desde la ablación hasta la reperfusión) y el de isquemia caliente son factores cruciales

en el pronóstico del paciente. Durante la fase de reperfusión del injerto, suele producirse injuria del parénquima hepático mediada por mecanismos citotóxicos a través de la liberación de radicales libres de oxígeno. Esta fase puede expresarse clínicamente con formas muy variadas: simplemente con inestabilidad hemodinámica transitoria, fallo multiorgánico y/o fallo primario del injerto.^{4-6,7-12}

Durante los primeros días post-trasplante es habitual que el daño asociado a la reperfusión produzca alteraciones del hepatograma con predominio colestásico tanto como histológicas, caracterizadas por la presencia de isquemia centrolobulillar y daño ductal.

Falla primaria del injerto. Se trata de un síndrome de fallo multiorgánico como consecuencia de falla aguda del injerto que ocurre durante las primeras 24 a 72 horas del trasplante. No tiene una causa clara y es de pronóstico ominoso de no mediar un retrasplante urgente. Ocurre en un 2-5% del total de los TH. Aunque la fisiopatogenia y causa de este síndrome no han sido bien establecidas, sí se conocen ciertos factores de riesgo, como son la edad del donante >60 años, la esteatosis macrovacuolar >60%, las alteraciones electrolíticas extremas y el uso de vasopresores en altas dosis en la procuración en el donante. Otros factores de riesgo identificados son la mala preservación del injerto,

tiempos prolongados de isquemia fría, el grado de injuria-reperusión, la severidad de la enfermedad hepática y el grado de falla renal pretrasplante del receptor. Se ha establecido los siguientes criterios para su diagnóstico: TGO >5000 U/l, tiempo de protrombina <20% y acidosis con pH <7,30. Una vez confirmado su diagnóstico, la indicación es el trasplante de emergencia. Los primeros signos del fallo hepático primario pueden manifestarse durante la cirugía en forma de coagulopatía, inestabilidad hemodinámica y lactacidosis persistente luego de la reperusión. Asimismo, la pobre producción de bilis durante la cirugía es un signo de mal pronóstico. El cuadro sindromático también engloba otros signos de insuficiencia hepática como son la presencia de hipoglucemia, hiperkalemia, insuficiencia renal y alteración del estado de conciencia.⁷⁻¹⁰

Necrosis hemorrágica masiva. Es una entidad no frecuente y de etiología poco clara que podría ser desencadenada por una severa lesión injuria-reperusión. Habitualmente ocurre entre el tercer y séptimo día post-trasplante. Desemboca en falla hepática aguda y también es otra indicación de trasplante urgente.

Síndrome de "pequeño para el tamaño". Se trata de un síndrome de lesión por hiperflujo portal o hiperperusión del injerto. Esta complicación ocurre principalmente en receptores de injertos pequeños (volumen del injerto <0,8% del peso corporal total), sean estos de donante cadavérico partido o de donante vivo. Se produce un hiperflujo abrupto portal con daño endotelial, hemorragia y daño isquémico secundario. Puede generar insuficiencia hepática post-trasplante, hipertensión portal relativa con síndrome ascítico edematoso y tardíamente hiperplasia nodular regenerativa.¹²

Rechazo inmunológico del injerto. El rechazo hiperagudo o mediado por anticuerpos es poco frecuente (<1%) y puede deberse a incompatibilidad sanguínea ABO. El mecanismo fisiopatogénico es consecuencia

de la presencia de anticuerpos preformados contra antígenos del endotelio vascular del donante, la activación del complemento y el daño tisular debido a microtrombosis difusa.¹³⁻¹⁴ Estudios recientes con inmunohistoquímica denotan depósito y activación de complemento (C4d) en la injuria temprana y tardía del injerto. En la anatomía patológica se suele observar áreas extensas de necrosis isquémica centrolobulillar a panlobulillar.

Rechazo celular agudo temprano (RCA). Desde el Consenso de Banff (Canadá) en 1997,¹⁵ la mayoría de los centros hablan un mismo idioma en cuanto al diagnóstico y severidad del RCA. La incidencia de RCA es de 20-60% según distintas series, y ocurre habitualmente durante los primeros tres meses y no antes del quinto día post TH (RCA temprano). La presentación bioquímica es variable, habitualmente con alteración mixta del hepatograma (aminotransferasas y enzimas de colestasis), y con menos frecuencia, hiperbilirrubinemia aislada. La tríada histológica clásica incluye: infiltrado portal, colangitis linfocitaria y compromiso endotelial portal o centrolobulillar (venulitis o endotelialitis). Al menos dos de estos componentes deben estar presentes para confirmar el diagnóstico. El infiltrado portal característicamente es mixto e incluye linfocitos, plasmocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos en variable proporción (figura 1). La presencia de un infiltrado mixto sugiere RCA temprano y excluye otras causas de portitis (viral o autoinmune post-trasplante), en la que predomina el infiltrado mononuclear. El grado de inflamación portal, daño biliar y endotelial así como la presencia de venulitis centrolobulillar definen la severidad del rechazo y la necesidad de inmunosupresión adicional. Rara vez el RCA temprano se manifiesta como inflamación centrolobulillar aislada en ausencia de compromiso portal.¹⁵⁻¹⁷

No existe consenso en lo que respecta a la dosis y el esquema de tratamiento anti-rechazo. Los esquemas son distintos: metilprednisolona en altas dosis (1 gr/día por 3

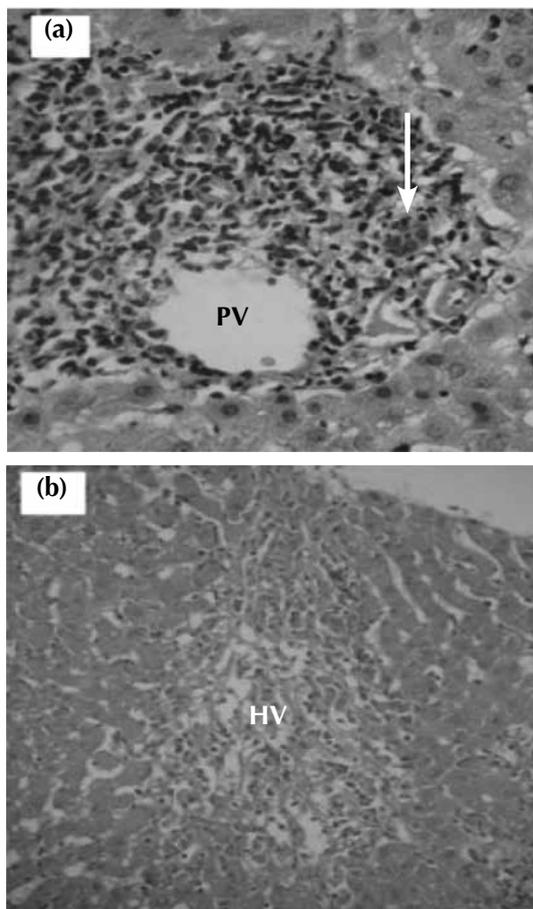


Figura 1. Rechazo celular agudo: (a) infiltrado mixto portal con aislados eosinófilos y plasmocitos; daño ductal (flecha) y venulitis portal (PV). (b) Infiltrado linfocitario, endotelialitis y necrosis centrolobulillar. (Fuente: Neil y Hübscher¹³)

días), dosis intermedias (1 gr y luego reciclaje) o dosis bajas (500 mg/día x 3 días). Habitualmente, el rechazo leve se trata ajustando la dosis de inhibidor de calcineurina, mientras que en RCA moderado-severo se requiere dosis adicionales de esteroides. En el subgrupo de pacientes con recurrencia de hepatitis C (VHC), la recomendación actual es únicamente tratar aquel RCA moderado-severo debido al impacto negativo que la sobreinmunosupresión tiene en la recurrencia viral post TH. Solo 10% de los eventos de RCA temprano son córtico-resistentes, y requieren altas dosis de tacrolimus (niveles >13 ng/

ml) y/o rescate con anticuerpos depletadores de linfocitos (p. ej. timoglobulina).¹⁸⁻¹⁹

No hay acuerdo sobre el impacto a largo plazo del RCA temprano tratado; si bien se sabe que múltiples eventos de RCA predisponen a rechazo crónico (RC), en la mayoría de las series el RCA no implica un factor de riesgo para pérdida del injerto.

Ascitis residual post-trasplante. Durante los primeros días post-trasplante puede generarse un alto débito ascítico a través de los drenajes. Dicho débito disminuye gradualmente, sin embargo, en una minoría de pacientes puede persistir. Se observa en aquellos pacientes con marcada hipertensión portal pre-trasplante y que reciben un injerto subóptimo o que ha sufrido una importante injuria de preservación. En algunos casos es necesario descartar hipertensión portal extrahepática (prehepática u obstrucciones en el tracto de salida de las venas suprahepáticas). Si la causa de la hipertensión portal es la esplenomegalia residual que genera hiperflujo esplácnico-portal, la ascitis suele corregirse sola con el tiempo, siendo cuestionable la indicación de embolización esplénica distal.²⁰

2. Complicaciones no relacionadas con el injerto

Los pacientes con hipertensión portal habitualmente presentan un estado circulatorio hiperdinámico con disminución de las resistencias vasculares periféricas e incremento del volumen minuto cardíaco. En algunos casos, tal estado hiperdinámico se acompaña de disfunción sistodiastólica miocárdica (miocardiopatía cirrótica), la que con frecuencia se encuentra en estado subclínico. En el post TH inmediato, estos pacientes pueden poner en evidencia su miocardiopatía al no tolerar el incremento de las resistencias periféricas inducido por la administración de inhibidores de calcineurina y el aumento de la volemia.²¹

En 5-7% de los pacientes con hipertensión portal (con o sin cirrosis) existe un

incremento patológico de las resistencias vasculares pulmonares, llamada hipertensión portopulmonar (HPP). La HPP es una enfermedad progresiva que eventualmente desencadena falla cardíaca derecha y no se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática. Su diagnóstico requiere un cateterismo derecho en reposo que arroje los siguientes valores: P Wedge (cuña) <18 mmHg, presión media arterial pulmonar >25 mmHg y resistencias vasculares pulmonares >240 dinas. Aproximadamente 20% de los candidatos a TH presentan hipertensión pulmonar por ecocardiograma, pero solo 5-6% tiene resistencias pulmonares altas (verdadera HPP).²²⁻²³ La HPP posee una elevada mortalidad pre y post-trasplante.

El territorio vascular pulmonar es habitualmente un lecho de gran complacencia y de resistencias vasculares bajas. El ventrículo derecho maneja gradientes de presión netamente inferiores a las sistémicas y es incapaz de adaptarse a incrementos agudos de la presión del lecho pulmonar. En el TH, luego del desclampeo portal hay un aumento súbito en la precarga ventricular derecha. En aquellos pacientes con HPP, este aumento del volumen sanguíneo puede generar claudicación aguda del ventrículo derecho y muerte. Actualmente, la HPP severa es una contraindicación para realizar TH debido a su alto riesgo de mortalidad en el post TH y a que su reversión luego del trasplante por lo general no es factible. El desarrollo de hipertensión pulmonar post-trasplante (idiopática) es anecdótico o en ocasiones relacionado con hipertensión portal asociada a cirrosis del injerto (p. ej. recurrencia VHC+).²⁴

Síndrome hepatopulmonar (SHP). La corrección de la hipoxemia generada por el SHP es gradual en el post TH. Actualmente, los pacientes con SHP y con P02 entre 50 y 60 mmHg reciben puntaje adicional (MELD 20 puntos) pues su mortalidad en lista es alta. Aquellos pacientes con hipoxemia severa (P02 <50 mmHg) tienen una elevada mortalidad post TH, por eso hoy

esta condición es considerada una contraindicación para realizar el trasplante. Luego del trasplante, estos pacientes suelen tener estadías más prolongadas en unidades de cuidados intensivos y mayor tiempo de asistencia ventilatoria mecánica, siendo la mortalidad hospitalaria post-trasplante inferior a la de la HPP (16% frente a 36%).²⁵ Habitualmente, los pacientes con SHP son dados de alta con oxigenoterapia ya que la corrección de la hipoxemia es gradual en los 18 meses subsiguientes.

Otras complicaciones pulmonares post-trasplante incluyen el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico asociado a transfusiones (TRALI por sus siglas en inglés), distress respiratorio, y en la mayoría de los pacientes, edema pleural derecho aislado.

Injuria renal aguda post-trasplante hepático (IRA). En distintas series,²⁶⁻³¹ la injuria renal aguda con requerimiento de reemplazo renal post-trasplante hepático ocasionó mayor estadía hospitalaria y en cuidados intensivos, mayor incidencia de sepsis y menor supervivencia post-trasplante. El impacto de la IRA en el post TH es tal que en aquellos pacientes con requerimiento dialítico post-trasplante el riesgo de mortalidad se incrementa cuatro veces en el post-trasplante inmediato (a 30 días) y la supervivencia anual disminuye del 92% al 47%. Asimismo, es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción renal a largo plazo en aquellos pacientes que sobreviven.³²

Eventos neurológicos post-trasplante hepático. Son más frecuentes respecto de otros trasplantes de órgano sólido, con una incidencia cercana al 13-47%. Los eventos neurológicos mayores reportados con más frecuencia son el síndrome confusional, las convulsiones y los déficits motores. Los eventos neurológicos han sido descritos como factores de riesgo de mayor morbimortalidad, estadía hospitalaria en cuidados intensivos, incidencia de RCA y de menor supervivencia del paciente y del injerto. Su frecuencia es superior en los retrasplantes. El uso de inhibidores de calcineurina ha sido asociado

con el desarrollo de neurotoxicidad, fundamentalmente en aquellos pacientes con otros factores de riesgo del pretrasplante (encefalopatía, hipocolesterolemia, hiponatremia, hipomagnesemia), de la cirugía (tiempo prolongado de isquemia reperusión) y del posoperatorio, como es el uso concomitante de otras drogas potencialmente tóxicas para el SNC (fluconazol, carbapenems).³⁵⁻³⁴

Las *infecciones* más prevalentes durante el primer mes post-trasplante son las que se localizan en el lecho quirúrgico (abscesos intraabdominales bacterianos o fúngicos, infección de herida quirúrgica), la neumonía, las asociadas a catéteres y la infección urinaria intrahospitalaria. La recurrencia herpética orofaríngea es la infección oportunista más frecuente durante el primer mes post-trasplante.³⁵

COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE ALEJADO

La mediana de hospitalización post-trasplante hepático bordea los 21 días y la estadía en cuidados críticos los 2-4 días. La mortalidad post-trasplante durante el primer trimestre es de aproximadamente 5-10%, siendo la sobrevida al año entre 85-90% y a los 5 años cercana al 70%.

En un paciente convencional y sin problemas significativos, las visitas ambulatorias deberían realizarse con frecuencias establecidas en cada centro. Habitualmente, una visita ambulatoria semanal durante el primer mes y quincenal durante el segundo y tercer mes. De no mediar ninguna complicación médica o quirúrgica, el seguimiento debe ser mensual hasta el sexto mes y cada dos meses hasta completar el año. Luego una visita ambulatoria cada tres meses durante el segundo año post-trasplante y cada seis meses durante el tercer año. A partir de allí, siempre y cuando no haya complicaciones, las visitas pueden espaciarse entre una y dos por año.

El seguimiento de los pacientes trasplantados de hígado no solo abarca el cuidado del

injerto sino también las posibles complicaciones no relacionadas con este. La *problema relacionada con el injerto* incluye el rechazo celular agudo tardío y crónico, la recidiva de las hepatitis C o B, la recurrencia de la enfermedad de base o la presencia de hepatitis autoinmune de novo y la hepatitis idiopática post-trasplante. Los *problemas extrahepáticos* más frecuentes están en gran parte relacionados con los efectos secundarios de los inmunosupresores: infecciones, disfunción renal, osteoporosis, trastornos metabólicos, riesgo cardiovascular y tumores de novo.

Problemas relacionados con el injerto

El *rechazo celular agudo tardío* ocurre habitualmente luego del sexto mes post TH y se caracteriza por presentar signos no clásicos histológicos de RCA. El RCA tardío puede presentarse como lesión histológica portal o centrolobulillar y con mayor frecuencia venulitis centrolobulillar aislada. Existe menos infiltrado portal, con frecuencia sin compromiso biliar ductal ni venulitis portal con un aspecto predominantemente lobulillar. Se asocia con subinmunosupresión y suele tener menor respuesta al tratamiento. Puede evolucionar a fibrosis centrolobulillar y preceder el inicio o presentarse de manera concomitante con el rechazo crónico temprano.³⁶

El *rechazo crónico (RC)* es antecedido comúnmente por episodios de RCA y RCA tardío. El blanco inmunológico son los ductos interlobares portales y el endotelio vascular venular y arteriolar. Librado a su evolución y sin tratamiento, el RC conduce a la pérdida del injerto y cirrosis secundaria a ductopenia y arteriopatía obliterativa. Actualmente, menos del 2-3% de los pacientes trasplantados de hígado pierden el injerto debido al RC. Desde al año 2000 existe consenso sobre el diagnóstico y estadificación del RC.³⁶ Se establece que hay ductopenia cuando en una biopsia representativa (>10 espacios porta) no se encuentran ductos interlobares en

>50% de los espacios porta. En sus formas tempranas, el RC se caracteriza por infiltrado portal habitualmente mononuclear, cambios degenerativos de los conductos biliares y atrofia ductal. El RC suele no acompañarse de proliferación ductular o de expansión fibrosa periportal. Cuando existe fibrosis pericentrolobulillar y ductopenia, se efectúa el diagnóstico de RC. Si bien el daño del RC puede ser irreversible, se intenta rescatar el injerto con altas dosis de tacrolimus, siempre y cuando no exista cirrosis ya establecida del injerto, la cual es indicación de retrasplante. Los principales diagnósticos diferenciales de RC son la recurrencia de cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), colangiopatía isquémica y estenosis biliares.

Para muchos patólogos, el hallazgo (sin alteración bioquímica del hepatograma) de una hepatitis centrolobulillar aislada es una expresión histológica o variante de RCA tardío (variante hepatítica). En estos casos, debe descartarse otras causas como isquemia arterial, toxicidad por drogas, hepatitis viral o incluso alguna forma de hepatitis autoinmune (HAI) de novo. La incidencia de esta entidad en distintas series es baja: aproximadamente de 10%. Se caracteriza por inflamación portal mononuclear, hepatitis de interfase, inflamación lobulillar con necrosis y apoptosis de hepatocitos. Característicamente no hay daño ductal ni venulitis asociadas.^{15,36}

Para algunos hepatólogos, la hepatitis autoinmune de novo es una verdadera hepatitis autoinmune nueva, mientras para otros es una variante atípica de rechazo celular agudo tardío.³⁷ El diagnóstico de hepatitis autoinmune en un paciente no trasplantado es un diagnóstico de exclusión, siendo una patología que carece de signos específicos patognomónicos tanto serológicos como anatómo-patológicos. El diagnóstico de HAI de novo en el post-trasplante se efectúa cuando existe infiltrado portal predominantemente plasmocitario, actividad necroinflamatoria

de interfase y actividad pericentrolobulillar asociados a la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal y autoanticuerpos (ANA homogéneo, ASMA). Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son la recurrencia de hepatitis C, el RCA y la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD). El tratamiento se basa en la reinstauración de esquemas inmunosupresores con esteroides, antimetabolitos y el aumento de niveles en sangre de inhibidores de calcineurina.

Anomalías microvasculares. Es habitual el hallazgo inespecífico de dilatación sinusoidal, y en ocasiones en algunos injertos el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). Se postula que la HNR podría llegar a ser una expresión poseventos de RCA y RC con daño endotelial, microtrombosis y regeneración nodular de zonas normoperfundidas.

Recurrencia de enfermedad de base diferente al carcinoma hepatocelular (CHC)

Recurrencia de hepatitis virales. Antes del advenimiento de la gammaglobulina anti-AgS VHB y de los análogos de nucleós/tidos, la recurrencia de la hepatitis viral B (VHB) en el injerto implicaba un pronóstico ominoso. Por ese motivo, la hepatitis B era considerada una contraindicación absoluta para TH. Con las estrategias de profilaxis actuales (gammaglobulina anti-AgS VHB más la administración de análogos de nucleós/tidos), no solo la recurrencia ha pasado a valores inferiores al 5% sino que además se han podido usar injertos de donantes con anti-HBc aislado. Hoy en día la hepatitis B no representa contraindicación alguna para el TH.

Actualmente, la cirrosis por infección crónica por el VHC es la principal indicación de trasplante en el mundo, siendo la recurrencia del virus en el injerto prácticamente universal. Su presentación clínica-histológica varía desde hepatitis crónicas de leve a moderada actividad inflamatoria y fibrosis, a formas severas de hepatitis colestásica fibrosante y

de hepatitis lobulillar. La historia natural de la enfermedad en el injerto es de evolución más agresiva y acelerada que la que cursa habitualmente en el hígado nativo, ya que el 20% de los pacientes desarrollará cirrosis del injerto en 5 años.³⁸⁻³⁹ Las indicaciones de tratamiento actuales se extrapolan de la situación del pretrasplante, sin embargo, autores como Berenguer *et al.*⁴⁰ proponen el tratamiento precoz en estadios de fibrosis leve (F1) para optimizar los resultados. Las presentaciones con recurrencia severa en cualquiera de sus formas son indicación para tratamiento. La respuesta al tratamiento es inferior al paciente no trasplantado, pero superior al tratamiento de los pacientes con cirrosis en lista de espera.⁴¹ Se espera con entusiasmo el advenimiento de nuevos antivirales de acción directa, los que deberán implementarse en el área del trasplante con cautela debido a la gran interacción farmacocinética de estos nuevos fármacos con los inhibidores de calcineurina.

Recurrencia de enfermedades autoinmunes y colestásicas. Los resultados del TH en la HAI son buenos, con una sobrevida del paciente y del injerto similar al resto de otras etiologías. La tasa de recurrencia de la HAI a 5 años post TH es muy variable (17-42%).^{42-45,47} Los criterios diagnósticos son los mismos que para el hígado nativo, y su progresión hacia la cirrosis es lenta y controlable con aumento de la inmunosupresión. El tratamiento no está bien establecido y se recomienda administrar corticosteroides (0,5-1 mg/kg/día) y/o micofenolato. En este subgrupo de pacientes se ha observado que el mantenimiento con dosis bajas de prednisona evita la recurrencia de HAI en el injerto. Aquellos receptores con HLA-DR3 y HLA-DR4 serían más susceptibles a la recurrencia autoinmune. Los autoanticuerpos no siempre están presentes a títulos altos y los principales diagnósticos diferenciales son el RCA tardío, la recurrencia CBP-CEP, la enfermedad linfoproliferativa post TH y la toxicidad por drogas. Los pacientes con antecedentes

de hepatitis autoinmune tienen una incidencia de rechazo celular aumentada, por lo que en conjunto se recomienda que los niveles de inmunosupresores estén en la zona alta del rango terapéutico deseado.

La sobrevida post TH para los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) es excelente: 80% a 5 años. La recurrencia de esta enfermedad en una mediana de seguimiento de 36 meses es de alrededor del 15%. Al igual que en la HAI, la suspensión de esteroides es un factor de riesgo para el desarrollo de la recurrencia. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) es lo que habitualmente se indica, aunque no hay datos sobre su beneficio en el largo plazo. La presencia histológica de infiltrado linfocitario portal y colangitis linfocitaria acompañada de agregados linfoides portales con proliferación ductular son altamente sugestivos de recurrencia de CBP. Debe diferenciarse en primer término de RCA tardío y RC.

La recurrencia de la colangitis esclerosante primaria (CEP) es de aproximadamente 10% y sus principales diagnósticos diferenciales son la colangiopatía isquémica y el RC. Se ha descrito una incidencia superior de RCA, RC y rechazo córtico-resistente en algunas series de pacientes portadores de CEP. El uso de AUDC es controvertido y la cirrosis del injerto o la colangitis recurrente son indicaciones de retrasplante.^{42-45,47}

Recurrencia de enfermedad alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. Los pacientes con cirrosis alcohólica tienen excelentes resultados post TH e incluso menor incidencia de eventos de RCA. En una minoría de pacientes (<15%), la recurrencia alcohólica acontece sin mayor impacto en la sobrevida del injerto. Sin embargo, aquellos pacientes con recurrencia severa de la adicción pueden abandonar el tratamiento inmunosupresor llevando a la pérdida del injerto por RC.⁴²⁻⁴⁴ La recuperación del peso posttrasplante es la norma en la mayoría de los pacientes y la ganancia de peso exagerada

(sobrepeso-obesidad) es mayor en aquellos trasplantados por enfermedad grasa no alcohólica (EHGNA). La esteatosis puede recurrir habitualmente entre el sexto y décimo segundo mes, sin embargo, suele no generar un impacto negativo en la supervivencia del injerto. Por el contrario, el síndrome metabólico sí constituye un factor de riesgo adicional para eventos cardiovasculares post-trasplante.⁴⁶

Recurrencia de enfermedades metabólicas. La tirosinemia, el déficit de alfa 1 antitripsina, la enfermedad de Wilson y la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) habitualmente no recurren en el post TH. Es de resaltar que la enfermedad neurológica pretrasplante en el caso de la enfermedad de Wilson o la PAF puede no mejorar con el trasplante de hígado.

Recurrencia del hepatocarcinoma (CHC) post-trasplante

La recurrencia del CHC es poco frecuente cuando se ha seleccionado adecuadamente a los pacientes utilizando los criterios de Milán (ausencia de invasión vascular, nódulo único ≤ 5 cm o 3 lesiones ≤ 3 cm).^a La incidencia de recurrencia del CHC es de menos del 25% a los 5 años. Tal incidencia es superior cuando se utilizan criterios expandidos en la indicación de trasplante.⁵⁷

Problemas no relacionados con el injerto: efectos relacionados con la inmunosupresión

Infecciones post-trasplante. Se dividen en infecciones por gérmenes habituales que ocurren dentro del primer mes posoperatorio, y las oportunistas, pasado ese tiempo hasta el sexto mes post-trasplante. Tras el primer mes, el desarrollo de infecciones oportunistas

dependerá de la epidemiología, la inmunosupresión y la magnitud de las complicaciones quirúrgicas post-trasplante (p. ej. complicaciones vasculares-biliares).⁴⁸⁻⁵⁰ A medida que disminuye el nivel de inmunosupresión, las complicaciones infecciosas se asemejan a procesos intercurrentes comunes y con una frecuencia similar a la población general (infecciones respiratorias, gastroenteritis o infecciones urinarias). Las infecciones oportunistas [citomegalovirus (CMV), *P. jiroveci*, toxoplasma, herpes zóster y tuberculosis] suelen presentarse durante el primer semestre y generalmente son limitadas. Sin embargo, en aquellos trasplantados que requieren mayor grado de inmunosupresión por eventos RCA-RC, el riesgo de infecciones oportunistas puede prolongarse en el tiempo. Alrededor del 55-70% de los pacientes desarrollará algún evento infeccioso durante el primer año post-trasplante. La profilaxis microbiana es similar a otros trasplantes: uso de trimetropina-sulfametoxazol trisemanal o equivalentes (*Pneumocystis jiroveci*) o diaria (*P. jiroveci* + toxoplasmosis).

La infección por CMV puede ser asintomática o producir hepatitis del injerto o enfermedad gastrointestinal, que puede manifestarse como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y potencialmente letal.

En caso de falta de coincidencia (*miss-match*) para CMV (donante CMV+/receptor CMV), se procederá a administrar ganciclovir y luego valganciclovir hasta cumplir 90 días post-trasplante. En los receptores CMV+, se puede utilizar la estrategia preventiva mediante el seguimiento con pp65 o en su defecto carga viral. Si se administra anticuerpos policlonales depletors (timoglobulina), el uso de ganciclovir deberá realizarse de forma rutinaria hasta el tercer mes después de la última dosis.

Tumores post-trasplante. Los pacientes con trasplantes de órganos sólidos presentan un riesgo incrementado de diversos tumores. Destacan el epiteloma basocelular y

^a Consúltase al respecto el artículo de los doctores Javier Targara M., Gilbert Román H. y Guillermo Coaylla C., p. 192.

espinocelular, el melanoma, el linfoma, el sarcoma de Kaposi, el cáncer orofaríngeo, el cáncer vesical, el cáncer de cuello uterino y vulvo-vaginal, el cáncer de colon y el cáncer de pulmón. Los tumores de novo más frecuentes post-trasplante hepático son los cutáneos no melanoma. Mención aparte merece la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante o PTLD, cuya incidencia es no mayor al 3% en distintas series y ocurre entre los 12-24 meses post TH. Habitualmente está relacionada con infección por el virus Epstein Barr (EBV). La mayoría de los casos son linfomas de estirpe B CD 20+ y en una minoría son de estirpe T o plasmocítica. Predomina la enfermedad extraganglionar con compromiso hepático, siendo el tratamiento inicial la disminución de la inmunosupresión. En caso de no respuesta puede indicarse ciclos de CHOP y/o rituximab.⁵¹⁻⁵³

Injuria renal aguda (IRA) y crónica (IRC)

La IRA y la IRC afectan, respectivamente, entre el 25-50% y 30-90% de los pacientes trasplantados. La disfunción renal post-trasplante hepático es un evento frecuente, con una tasa anual de reemplazo renal del 2-5%. Cerca del 20% de los pacientes desarrollará enfermedad renal terminal (ERT) a 10 años de seguimiento.²⁸ El impacto de la ERT es importante porque tiene mayor riesgo de rehospitalización, mayor mortalidad por eventos cardiovasculares, y en algunas series disfunción del injerto secundaria a enfermedad renal terminal.

La creatininemia pretrasplante es un marcador pronóstico de gran peso en la disfunción renal post-trasplante y la sobrevida pre y post-trasplante.²⁹⁻³¹ Asimismo, desde el advenimiento de la categorización en lista con el puntaje de MELD, los pacientes con disfunción renal predominan en los rangos con mayor puntaje de MELD (figura 2).

El trasplante renal simultáneo o sucesivo es netamente superior al mantenimiento del soporte renal dialítico, con una expectativa

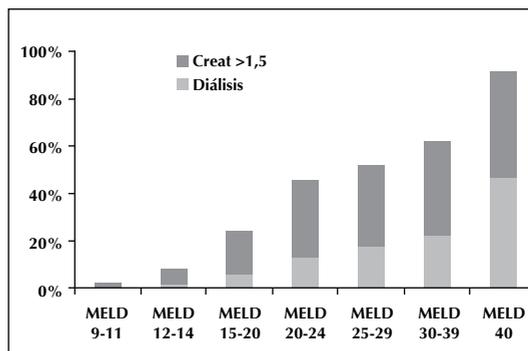


Figura 2. Proporción de pacientes con creatinina >1,5 mg/dl en distintos rangos de valor de MELD. Se observa que a mayor puntaje prevalece la disfunción renal (adaptado de Sharma, et al.²⁷)

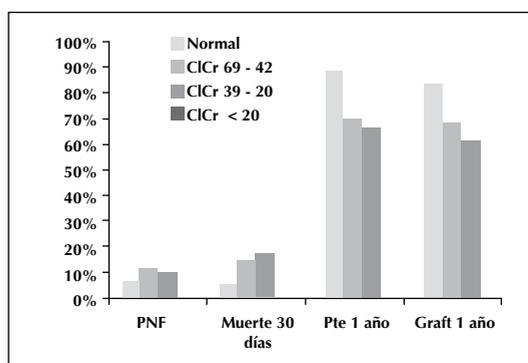


Figura 3. Impacto de la función renal en los resultados post-trasplante hepático (adaptado de Sharma, et al.²⁷)

de vida a 10 años del 71% frente a 20% en distintas series. Por esto, el trasplante hepatorenal, beneficiado por el MELD, ha ido incrementándose exponencialmente en las últimas décadas en Estados Unidos de Norteamérica y el resto del mundo.²⁻⁵

El uso generalizado de inhibidores de calcineurina (IC), pilar fundamental de la inmunosupresión, a largo plazo genera nefrotoxicidad crónica con fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis y arterioesclerosis. Esta nefropatía puede ser reversible o irreversible. Sin embargo, el deterioro de la función renal post TH suele ser multifactorial pues a la administración de IC se le suelen sumar otras causas como las nefropatías hipertensiva, la

asociada a IgA, a diabetes o a crioglobulinemia asociada al VHC. Cuando la causa del deterioro de la función renal es clara, la biopsia renal puede no ser necesaria.

La nefrotoxicidad por IC puede ser aguda y crónica. La nefrotoxicidad aguda se debe a la vasoconstricción intensa de la arteriola aferente glomerular, y genera una injuria renal reversible dosis dependiente. El mecanismo fisiopatogénico propuesto es la producción de un desbalance de mediadores vasodilatadores (óxido nítrico, prostaglandinas) y vasoconstrictores (endotelina, angiotensina II, tromboxano), con un resultado a favor de estos últimos. En cambio, la toxicidad crónica es progresiva, irreversible y menos dosis/nivel dependiente. Los cambios estructurales producidos pueden llevar a enfermedad renal avanzada o terminal con el desarrollo progresivo de arteriopatía obliterativa, daño glomerular isquémico, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Los ensayos clínicos que propusieron el bloqueo farmacológico del eje angiotensina-aldosterona tuvieron resultados desalentadores.

En consecuencia, identificar pacientes con susceptibilidad renal pretrasplante, el diagnóstico precoz de daño renal y la implementación de esquemas inmunosupresores nefroprotectores son estrategias fundamentales para evitar la progresión del daño renal irreversible. En distintos trabajos publicados,⁵³⁻⁵⁵ los factores de riesgo de injuria renal crónica post-trasplante hepático son la edad del paciente, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la función renal al momento del trasplante. Otro marcador precoz de suma utilidad es la tasa de filtrado glomerular al séptimo y trigésimo días post-trasplante.⁵⁵

En un intento por reducir lo más posible el daño renal inducido por los IC, se aplican diversas estrategias inmunosupresoras como, por ejemplo: la administración de basiliximab en el post-trasplante inmediato, el agregado precoz de micofenolato o el cambio de IC a mTOR (sirolimus-everolimus). El uso

de basiliximab no asegura la preservación de la función renal a largo plazo y no hay evidencia de que el cambio de IC por mTOR sea superior como esquema. Más aún, tanto el everolimus con el sirolimus pueden desencadenar y empeorar la función renal en pacientes con proteinuria previa.²⁸ De todas las variantes evaluadas, la que más aceptación tiene es el agregado precoz de micofenolato, que permite disminuir la dosis de los IC y, por lo tanto, evitar el componente de toxicidad renal dosis dependiente.

Eventos cardiovasculares post TH y desarrollo de factores de riesgo

Si bien la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes que ingresan en lista de espera para trasplante hepático es baja debido a que quienes presentan estas condiciones son excluidos, el avance terapéutico actual ha posibilitado el ingreso progresivo de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria tratada. Cerca de 15-30% de los pacientes que ingresan en lista de espera tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular, cifra que posiblemente ascenderá en las próximas décadas por el aumento de la prevalencia del síndrome metabólico y la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica.

Los eventos cardiovasculares [coronarios, accidente cerebrovascular (ACV), arritmias] durante el período post TH ocurren generalmente en el posoperatorio inmediato o durante el primer año. Su incidencia en distintas series bordea el 9-15% a 1 y 3 años, respectivamente. La evaluación pretrasplante tiene enorme importancia, debiendo valorarse los antecedentes cardiovasculares, los factores de riesgo para su desarrollo [diabetes, hipertensión arterial (HTA), obesidad, dislipidemia y tabaquismo], así como la presencia oculta de una miocardiopatía cirrótica. En un estudio publicado en 2011, el nivel elevado de troponina I en el pre TH fue identificado como factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares post TH

inmediato.⁵⁶ Algunos pacientes sin factores de riesgo conocidos desarrollan insuficiencia cardíaca inexplicable en el post TH inmediato. Es conocido que estos pacientes padecen una miocardiopatía asociada con hipertensión portal, llamada hoy miocardiopatía cirrótica, la que se caracteriza por presentar disfunción diastólica. Un estudio reciente⁵⁶ demostró la reversibilidad de la miocardiopatía cirrótica con mejoría gradual de la función sistólica y diastólica.

En el largo plazo, la prevención primaria de los factores de riesgo cardiovascular durante el post-trasplante resulta clave. La prevalencia de diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial y dislipidemia es alta en el post TH. La hipertensión arterial puede desarrollarse durante los primeros meses y de forma gradual durante el seguimiento alejado. Factores etarios, socio-económicos y los hábitos de vida sedentarios, junto con el efecto indeseado de los IC y los esteroides, promueven el desarrollo de hipertensión arterial. El manejo antihipertensivo debe ser individualizado y teniendo en cuenta que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina junto con los IC suelen causar hiperkalemia. Asimismo, debido a hábitos alimenticios, el uso de esteroides, de IC o mTOR, la incidencia y prevalencia de dislipidemia también es elevada. Se aconseja el empleo de hipolipemiantes menos hepatotóxicos o en bajas dosis para evitar injuria en el injerto. La recomendación es mantener un LDL colesterol <130 mg/dl en aquellos con 2 o más factores de riesgo cardiovascular o <100 mg/dl en aquellos con diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular. También es primordial la corrección de los factores del síndrome metabólico (triglicéridos >150 mg/dl, HDL <40 mg/dl, IMC >28, sedentarismo).

Metabolismo fosfocálcico y riesgo de osteoporosis

Durante el pretrasplante es frecuente la desmineralización ósea, sea por la presencia de

desnutrición, de enfermedades colestásicas o por la misma cirrosis. En el post TH suele exacerbarse por la administración de esteroides y el reposo debido al estado crítico del paciente. Esto conlleva un riesgo elevado de fracturas óseas en los primeros seis meses. Su tratamiento no difiere del que se utiliza en escenarios fuera del trasplante. El metabolismo fosfocálcico suele normalizarse luego del año del trasplante.

RECOMENDACIONES Y SEGUIMIENTO ESPECÍFICO

Primer mes post TH

- Control clínico y laboratorio completo semanal.
- Valoración de complicaciones tempranas: RCA, vasculares, biliares e infecciones bacterianas-micóticas y CMV-HZV (virus herpes zóster).

Segundo a tercer mes post TH

- Control clínico y laboratorio completo quincenal-mensual.
- Valoración de complicaciones tempranas: RCA, vasculares, biliares e infecciones.
- Valoración de la función renal (MDRD o aclaramiento medido en orina).
- Densitometría ósea entre el tercer y sexto mes. Medidas preventivas en aquellos con alto riesgo pretrasplante para osteoporosis.

Tercer a sexto mes post TH

- Control clínico y laboratorio completo mensual.
- Valoración de complicaciones del injerto: RCA tardío, RC, estenosis no anastomóticas de la vía biliar, recurrencia de enfermedades pre TH e infecciones oportunistas.
- Valoración de la función renal (MDRD o aclaramiento medido en orina).
- Densitometría ósea entre el tercer y sexto mes. Medidas preventivas en aquellos con alto riesgo pretrasplante para osteoporosis.

Sexto mes al año post TH

- Control clínico y laboratorio completo bimensual-trimestral.
- Valoración de complicaciones del injerto: RCA tardío, RC, estenosis no anastomóticas de la vía biliar, recurrencia de enfermedades pre TH e infecciones oportunistas.
- Valoración de la función renal (MDRD o aclaramiento medido en orina) al sexto mes y el año: medidas nefroprotectoras de inmunosupresión.
- Densitometría ósea acorde a resultados previos.

Luego del año post TH

- Control clínico y laboratorio completo trimestral-semestral.
- Complicaciones del injerto: RCA tardío, RC, estenosis no anastomóticas de la vía biliar, recurrencia de enfermedades pre TH.
- Valoración de la función renal: medidas nefroprotectoras de inmunosupresión.
- Densitometría ósea acorde a resultados previos.
- Videocolonoscopia anual en pacientes de riesgo: colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerativa, alcohol.
- Consulta anual para prevención de neoplasias dermatológicas y ginecológicas.
- Antígeno prostático específico anual en mayores de 45 años.
- Control de presión arterial, perfil lipídico y control glucémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:1869-84.
2. Thuluvath PJ, et al. Liver Transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:1003-19.
3. Adam R, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9(12):1231-43.
4. Hilmi I, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:504-8.
5. Paugam-Burtz C, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl* 2009;15:522-9.
6. Ijtsma A, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1050-5.
7. Mehrabi A, et al. A single experience of 500 liver transplant using the modified Piggyback technique by Belghiti. *Liver Transpl* 2009;15:466-74.
8. Salvalaggio P, et al. The interaction among donor characteristics, severity of liver disease, and the cost of liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:233-42.
9. Durand F, et al. Report of the Paris Consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1694-707.
10. Johnson SR, et al. Primary nonfunction in the MELD era: an SRTS database analysis. *Am J of Transplant* 2007;7:1003-9.
11. Polak WG, Miyamoto S, Nemes BA, Peeters PM, De Jong KP, Porte RJ, et al. Sequential and simultaneous revascularization in adult orthotopic piggyback liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:934-40.
12. Humar A, et al. Delayed splenic artery occlusion for treatment of established small for sized syndrome after partial liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:163-8.
13. Neil D, Hübscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl International* 2010;23:971-85.
14. Hall B. The increasing complexity of understanding rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2009;14:1-3.
15. Demetris J, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25:658-63.
16. Shaked A, et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:301-8.
17. Ramji A, et al. Late acute rejection after liver transplantation: the western Canada experience. *Liver Transpl* 2002;8:945-51.

18. Geissler EK, Schlitt H. Immunesuppression for liver transplantation. *Gut* 2009;58:452-63.
19. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunesuppression used for liver transplantation. *J Transplantation* 2009; 2009:701464.
20. Kim H, et al. Partial splenic artery embolization for thrombocytopenia and uncontrolled massive ascites after liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(3):755-6.
21. Torregosa M, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J of Hepatology* 2005;42:68-74.
22. Saner Fuat H, et al. Portopulmonary hypertension in the early phase following liver transplantation. *Transplantation* 2006;82:887-91.
23. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010;23:145-50.
24. Koch D, et al. Pulmonary hypertension after liver transplantation: case presentation and review of the literature. *Liver Transpl* 2009;15:407-12.
25. Krowka M, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004;10:174-82.
26. Thuluvath PJ, et al. A model to predict survival at one month, one year and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl* 2003;9(5):527-32.
27. Sharma P, et al. Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1808-13.
28. Charlton R, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S1-S34.
29. Northup P, et al. Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:440-6.
30. Nair S, et al. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.
31. Sun HY, et al. Impact of the duration of post-transplant renal replacement therapy on bacterial infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:1212-7.
32. Junge G, et al. Acute renal failure after liver transplantation: incidence, etiology, therapy and outcome. *Transp Proceedings* 2006;38:723-4.
33. Vizzini G, et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:1279-85.
34. Piñero F, et al. Risk factors of neurologic events after liver transplantation. Póster n.º 393. International Liver Transplantation Society Congress 2012, San Francisco, Estados Unidos.
35. Fishman, JA, et al. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 338(24):1741-51.
36. Demetris J, et al. Update of the international Banff schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology* 2000;31(3):792-9.
37. Demetris J, et al. Plasma cell hepatitis in liver allografts: variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl* 2008;14:750-5.
38. Berenguer M, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-8.
39. Herrero JI, et al. Risk factors for recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4(4):265-70.
40. Berenguer M, et al. Improved efficacy of antiviral therapy in liver transplant patients treated at earlier stages of fibrosis. *Hepatology* 2011;54(4)Suppl.
41. Ercolani G, et al. Histological recurrence hepatitis C after liver transplantation: outcome and role of retransplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1104-11.
42. Benten D, et al. Orthotopic liver transplantation and what to do during follow up: recommendations for the practitioner. *Nature* 2009;6(1):23-36.
43. Duffy JP, et al. Long term patient outcome and quality of life after liver transplantation. *Ann of Surgery* 2010;252(4):652-61.
44. Montano-Loza AJ, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1254-61.

45. Liu LU, Schiano TD. Long term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Diseases* 2007;11:397-416.
46. Reuben A. Long term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia and obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13-S21.
47. McGuire BM, et al. Long term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009;9:1988-2003.
48. Razonable RR, et al. Critical Care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:511-27.
49. Lebeau G, et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170(4):317-22.
50. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:487-96.
51. Aberg F, et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population based study. *Liver Transpl* 2008;14:1428-36.
52. Jain A, et al. Incidence of de novo cancer and lymphoproliferative disorders after liver transplantation in relation to age and duration of follow up. *Liver Transpl* 2008;14:1406-11.
53. Sánchez E, et al. Predicting renal failure after liver transplantation from measured glomerular filtration rate: review of up to 15 years of follow up. *Transplantation* 2010;89:232-5.
54. Campbell, M, et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl* 2005;11:1048-55.
55. Piñero F, et al. Early predictors of renal dysfunction after liver transplantation. *Hepatology* 2011;54(4S). Abstr 607:656A.
56. Coss E, et al. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation: a role for pretransplant serum troponin levels. *Liver Transpl* 2011;17:23-31.
57. Piñero F, et al. Clinical features and risk of recurrence of Incidental HCC in liver transplantation. Póster n.º 395. International Liver Transplantation Society Congress 2012, San Francisco, Estados Unidos.

⇐ FEDERICO PIÑERO

⇐ MARÍA PÍA RAFFA

⇐ MARCELO SILVA



Esquemas de inmunosupresión en el trasplante hepático

P. MARTÍN PADILLA MACHACA, JOSÉ C. CHAMAN ORTIZ ◀

EN AUSENCIA DE INMUNOSUPRESIÓN, el órgano trasplantado sufre de manera invariable una progresiva agresión mediada por el sistema inmune y la pérdida del injerto.

En los últimos cuarenta años, los protocolos de inmunosupresión han evolucionado considerablemente, convirtiendo al trasplante de hígado en un procedimiento clínico con resultados excelentes a corto, mediano y largo plazo, en gran parte gracias a la mejor prevención y tratamiento del rechazo agudo.

Por el contrario, la etiopatogenia del rechazo crónico es una entidad pobremente definida, mediada inmunológicamente pero con mala respuesta a modificaciones del tratamiento inmunosupresor.

El presente artículo presenta los conceptos básicos de la inmunología del trasplante hepático y los tipos de rechazo que pueden ocurrir en el injerto; discute la evolución de la terapia inmunosupresora en el trasplante de hígado, mostrando especialmente los esquemas actuales de inmunosupresión y las perspectivas futuras para minimizar el impacto de la inmunosupresión a largo plazo; analiza la experiencia del uso de los medicamentos copias y genéricos en los centros de trasplante en América Latina y el mundo, y muestra las perspectivas futuras de la inmunosupresión.

INMUNOBIOLOGÍA DE LOS TRASPLANTES: CONCEPTOS BÁSICOS

- **Trasplante de órgano:** tratamiento médico que consiste en extraer un órgano sólido del cuerpo de un ser humano, llamado donante, e implantarlo en otro, llamado receptor.
- **Injerto:** órgano que se trasplanta.
- **Rechazo:** reacción inmunológica del receptor contra el injerto.
- **Riesgo inmunológico:** probabilidad de un receptor de presentar rechazo.
- **Inmunosupresor:** medicamento que actúa sobre el sistema inmune del receptor y que se usa para evitar o tratar el rechazo.
- **Protocolo de inmunosupresión:** combinación de dos o más inmunosupresores que se usan de acuerdo con las guías clínicas y protocolos de trasplante correspondientes.
- **Monitorización de inmunosupresor:** medición de los niveles de un inmunosupresor en la sangre del receptor mediante análisis de laboratorio.
- **Terapia de inducción:** inmunosupresión inicial dentro de los primeros 30 días después del trasplante, período en el que

existe máxima aloreactividad. También se refiere al efecto inmunosupresor que se obtiene en los primeros días post-trasplante mediante el uso de anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidos contra componentes del sistema inmune del receptor.

- Terapia de mantenimiento: tratamiento inmunosupresor crónico del receptor estable.
- Célula presentadora de antígeno (APC): usualmente un macrófago del donante o receptor encargado de atrapar y presentar los antígenos al linfocito T del receptor. Hay tres poblaciones principales de células que reúnen estos requisitos: células dendríticas, monocitos-macrófagos y linfocitos B.

La respuesta inmunológica en los trasplantes de órganos

Una vez realizado el trasplante del órgano, se produce una exposición y reconocimiento de antígenos del injerto hepático por las APC del donante y del receptor: (i) antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA); (ii) antígenos menores (Ag HY, CD31, GSTT1); (iii) otros antígenos (súper antígenos, Sk y grupos sanguíneos). Esta exposición origina una respuesta del sistema inmune del receptor, conocida como respuesta aloinmune o rechazo del injerto hepático. La intensidad de esta respuesta está en relación con la disparidad genética existente entre ambos. Así, los órganos provenientes de gemelos univitelinos idénticos son aceptados sin mediar respuesta

de rechazo. La región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), especialmente los genes de las moléculas de clase II (HLA DR) y en menor proporción los de la clase I (HLA A, B, C), contienen los genes más importantes de la definición del rechazo.¹

MECANISMOS DE RECHAZO DEL INJERTO

La respuesta inmune frente a la presencia de antígenos extraños (HLA) del injerto hepático luego del trasplante ocurre a través de dos mecanismos de reconocimiento: directo e indirecto (tabla 1).

Para que la respuesta inmune continúe, tienen que activarse tres señales inmunológicas importantes:

- *Señal 1:* las APC migran del hígado y los tejidos circundantes a los órganos linfoides secundarios. Allí, estas toman contacto con células T (no activadas y células memoria) e inician la respuesta inmune a través del complejo TCR-CD3.^{2,3}
- *Señal 2:* los receptores CD80 y CD86 en la superficie de las APC se unen a los receptores CD28 en las células T.^{4,5}
- *Señal 3:* a través de la activación de la interleuquina 2 (IL2) y otras moléculas, se activa la vía de proliferación celular (como consecuencia de la activación de las señales 1 y 2).⁵

La proliferación de linfocitos T lleva a la diferenciación y producción de gran número de células B y T efectoras, macrófagos activados,

Tabla 1. Tipos de reconocimiento del aloantígeno y activación inmune

Reconocimiento directo	Reconocimiento indirecto
<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos del injerto son presentados por las APC del donante • Frecuencia: 90% • Activa células CD4 o CD8. • Predominio temprano • Responsable del rechazo agudo 	<ul style="list-style-type: none"> • Alopéptidos del injerto son presentados por las APC del receptor • Frecuencia: 1-10% • Activa predominantemente células CD4 • Tiene rol en rechazo crónico • Probable rol en inducción de tolerancia

células B secretoras y células plasmáticas que se dirigen a dañar el órgano, produciendo la secreción de numerosos factores como el factor de necrosis tumoral α y β (TNF α y β), la expresión del FAS ligando, además de la secreción de citoquinas como perforina y granzima F y de otros factores quimiotácticos. De esta manera, la respuesta inmune determina el rechazo del injerto, definido como la invasión del hígado por linfocitos activados (su blanco son las vénulas y el epitelio ductal biliar).

El conocimiento de cómo se presentan los antígenos extraños del donante y cómo se desencadena la respuesta inmune ha permitido la aparición y el desarrollo de los fármacos inmunosupresores y sus combinaciones, reduciendo la incidencia de rechazo del injerto trasplantado. La tabla 2 presenta en forma resumida los tipos de rechazo que pueden presentarse en el hígado trasplantado y sus características más importantes.

Prevención y tratamiento del rechazo del injerto hepático

En el trasplante de órganos sólidos una serie de estrategias previenen la posibilidad del inicio de una respuesta aloinmune contra el órgano trasplantado, y son utilizadas antes del trasplante:

- Compatibilidad del grupo sanguíneo (ABO) donante-receptor.
- Análisis de la compatibilidad del HLA: mientras más compatible menos posibilidad de rechazo.
- Estudio de los anticuerpos anti-HLA preformados (PRA - *Panel Reactive Antibody*): prueba in vitro. Se expone el suero del receptor a cien sueros de potenciales donantes para determinar el porcentaje de Ac preformados. Valora el riesgo inmunológico, especialmente en el trasplante renal.
- Estudio del *cross match*: es una prueba cruzada entre el suero del receptor y los linfocitos del donante para detectar la presencia de Ac anti-HLA preformados. Su presencia se asocia a embarazos, trasplantes y transfusiones previas. En algunos estudios se relaciona con mayor incidencia de rechazo agudo, mayor gravedad histológica y mayor frecuencia de recurrencia, requiriendo tratamiento.^{6,7}

Tolerancia inducida por el hígado

Es ampliamente conocido que el hígado es uno de los órganos con privilegio inmune. Una serie de hipótesis explican los mecanismos de inducción de tolerancia por el hígado, como la

Tabla 2. Tipos de rechazo contra el injerto hepático

Hiperagudo	Agudo (celular)	Crónico (ductopénico)
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia: raro • Aparición: minutos-horas • Historia: transfusiones, embarazos • Mecanismo: Ac preformados, IgG, complemento, plaquetas, trombosis • Resultado: fatal • AP: daño endotelial, trombosis intravascular masiva del injerto • Prevención: no realizar TH en <i>cross match</i> + • Tratamiento: inespecífico 	<ul style="list-style-type: none"> • Más frecuente: 30-60% • Días (5^o-7^o) a semanas • Inmunosupresión subóptima • Ataque de CD4+ y CD8+. • Macrófagos NK, células B • Reversible: 60% casos • Endotelitis, ductulitis • Mantener óptima inmunosupresión • Corticoides y optimizar el nivel del inmunosupresor en sangre • En caso de resistencia a esteroides: Tx Ac policlonales (timoglobulina) u OKT3 	<ul style="list-style-type: none"> • Poco frecuente: 5% • >6 meses hasta años. • Múltiples episodios de rechazo • Intervienen: CD4, CD8 y Th2. • Macrófagos, células B. • Pobre respuesta • Ductopenia progresiva hasta llegar a severa, arteriopatía obliterativa, fibrosis. • Evitar rechazos múltiples, infección CMV • No tiene tratamiento específico

producción de moléculas y células promotoras de tolerancia (células endoteliales del injerto, APC, linfocitos CD4+CD25+FoxP3), la arquitectura de los sinusoides hepáticos, la pobre expresión de moléculas MHC de clase I y II y la liberación de moléculas MHC clase I. Asimismo, la presencia de gran masa hepática y la capacidad de regeneración celular que tiene el hígado.

Por todo lo mencionado, comparado con otros órganos, el trasplante de hígado presenta particularidades, siendo importante señalar lo siguiente:

- No requiere compatibilidad de HLA entre donante-receptor.
- Solo se necesita compatibilidad de grupo sanguíneo donante-receptor.
- Los estudios de compatibilidad, PRA y *cross match* se tienen, en general, como información adicional prospectiva.
- Existe baja incidencia de rechazo hiperagudo y crónico.
- Un episodio de rechazo agudo no influye en la evolución del injerto hepático.

CONCEPTOS EN INMUNOSUPRESIÓN

En la actualidad, aún no se han identificado biomarcadores específicos relacionados con el efecto de la inmunosupresión, rechazo y tolerancia, existiendo pobre correlación entre el rechazo y el grado de alteración de las pruebas de función hepática o los niveles de los inmunosupresores en sangre.

La biopsia hepática es el examen por excelencia para el diagnóstico de rechazo del injerto hepático. Por estas consideraciones, el manejo de la terapia inmunosupresora de los pacientes trasplantados todavía es el resultado de una combinación de ciencia y arte.

Recientemente se ha sugerido el monitoreo de los niveles de ATP de los linfocitos CD4+ como una alternativa para determinar el estado de inmunosupresión, sin embargo, otros autores proponen que la utilidad de

este biomarcador está en identificar quiénes son más susceptibles a complicaciones infecciosas.⁸⁻¹⁰

Respecto a las drogas inmunosupresoras, la mayoría son fármacos críticos debido a que tienen una estrecha ventana terapéutica, con rangos muy cercanos entre los niveles de sobreinmunosupresión y sus complicaciones (toxicidad, alteraciones metabólicas, infecciones y neoplasias) y los niveles subóptimos (riesgo de rechazo). Por eso, es imprescindible realizar el monitoreo de los niveles en sangre de dichos fármacos en forma periódica.

El tipo de combinación y la potencia de los esquemas inmunosupresores están definidos por el diagnóstico de la enfermedad de fondo y el estado inmunológico del receptor, los cuales cambian con el tiempo después del trasplante.

Fases de la inmunosupresión

Inducción. Inmunosupresión inicial dentro de los primeros 30 días después del trasplante, período en el que existe máxima aloreactividad.

Usualmente consiste en un esquema triple: un inhibidor de calcineurina (CNI) como base (ciclosporina o tacrolimus), corticoides y un antimetabolito (micofenolato mofetilo o menos frecuentemente azatioprina). El uso de los anticuerpos monoclonales (basiliximab o daclizumab) o policlonales (timoglobulina o linfoglobulina) es mucho menos frecuente en el trasplante de hígado a diferencia de otros órganos.

Mantenimiento. Después de los 30 días post-trasplante y por tiempo indefinido. Durante esta etapa se va reduciendo progresivamente la dosis y el nivel de la inmunosupresión. Así, al final del primer año la mayoría de los pacientes trasplantados solo reciben monoterapia con alguno de los inhibidores de calcineurina. Usualmente, la minimización de la inmunosupresión con poca frecuencia causa rechazo del injerto (excepto en casos de retiro completo o no cumplimiento del paciente).

Drogas inmunosupresoras

El trasplante de órganos sólidos solo pudo ser exitoso con la aparición de la ciclosporina A (CsA) como inmunosupresor de base a fines de la década de 1970. A partir de este hito, la inmunosupresión ha ido evolucionando y ahora se cuenta con una serie de fármacos y agentes biológicos (figura 1).

Clasificación de las drogas inmunosupresoras

Los agentes inmunosupresores inhiben o disminuyen la respuesta del sistema inmune a los aloantígenos del injerto. Pueden clasificarse en siete grupos según su mecanismo de acción:

1. Dificultar el reconocimiento del antígeno:
 - Anticuerpo monoclonal anti-CD3 OKT3: muromonab-CD3 (Orthoclone®).
 - Gammaglobulina antitimocítica (Timoglobulina®) (ATG).
2. Inhibir la síntesis de interleucina-2 (inhibidores de la calcineurina):
 - Ciclosporina (Sandimmun Neoral®).
3. Impedir la unión de IL2 con su receptor (anticuerpos contra el receptor de IL2):
 - Anticuerpo monoclonal anti-IL2R quimérico: basiliximab (Simulect®).
 - Anticuerpo monoclonal anti-IL2R humanizado: daclizumab (Zenapax®).
4. Bloquear la señal de proliferación (inhibidores de la señal de proliferación/inhibidores de la proteína m-TOR):
 - Sirolimus (Rapamune®).
 - Everolimus (Certican®).
5. Interferir con la síntesis de los ácidos nucleicos (antimetabolitos):
 - Azatioprina (Imuran®).
 - Derivados del ácido micofenólico: micofenolato mofetil (Cellcept®) y micofenolato sódico (Myfortic®).
6. Destruir los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides (agentes antilinfocitarios: anticuerpos monoclonales anti-CD3 y preparaciones antilinfocitarias policlonales):
 - Anticuerpo monoclonal anti-CD3 OKT3: muromonab-CD3 (Orthoclone®).

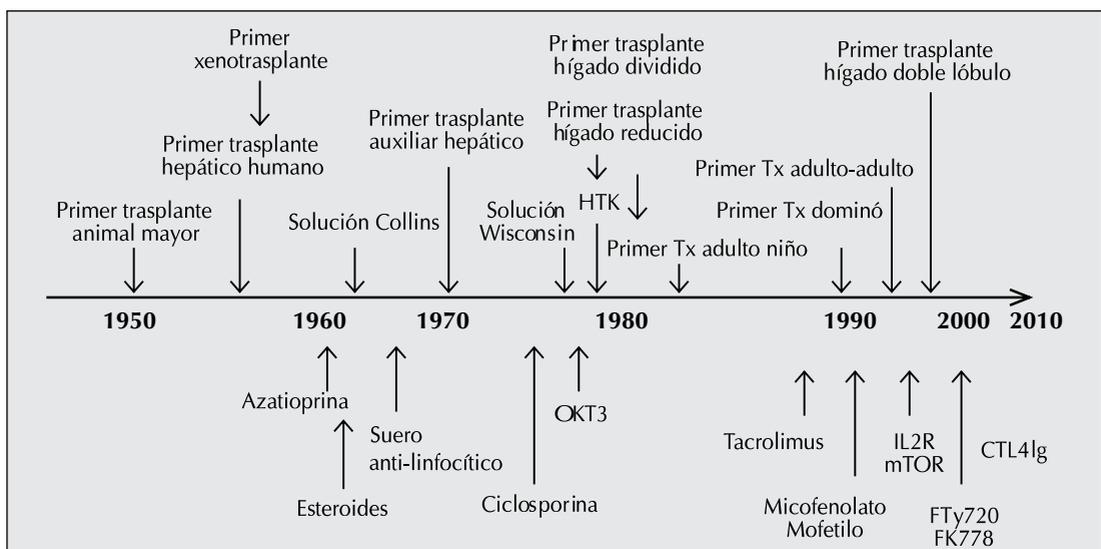


Figura 1. Evolución e hitos del trasplante hepático

- Globulinas antilinfocitarias: globulina antilinfocítica (ALG[®]) y globulina antitímocítica (ATG[®], ATGAM[®]).
- Anticuerpo monoclonal anti-CD25: alemtuzumab (Campath[®]).

7. Actuar a varios niveles: corticosteroides.

En la tabla 3 se resumen las principales características de los fármacos inmunosupresores en lo que respecta a dosis, vías de administración, niveles en sangre y formas de presentación farmacéutica.

Protocolos de inmunosupresión en el trasplante de hígado

Los esquemas de inmunosupresión aplicados en los diversos centros de trasplante de hígado varían ampliamente en el tiempo de inicio, dosis y el tipo de los agentes inmunosupresores utilizados. La mayoría de protocolos utilizan múltiples agentes dirigidos a las diferentes fases de la cascada de activación de la respuesta inmune. Los objetivos principales de un buen esquema

Tabla 3. Características principales de los fármacos inmunosupresores

Fármaco	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Everolimus	Micofenolato	Prednisona (equivalente)	Basiliximab
Dosis vía oral	mg/kg/d	mg/kg/d	mg/d	mg/d	g/d	mg/d	mg/d
Inducción	15	0,1-0,15	-	-	1	0,5-1 g SOP	20
Disfunción renal	7,5	0,05-0,1	2	0,75-1,5	1	-	20
Mantenimiento	Nivel sangre	Nivel sangre	2	0,75-1,5	2	20	No
Dosis endovenosa	Equivalencia VO/EV: 3-4/1 (infundir: 6 h) Infrecuente	0,01-0,03 Infusión continua Infrecuente	No	No	No	Reciclo ester. P01 200 P02 160 P03 120 P04 80 P05 40 P06 20	20
Administración	C/12 h	C/12 h	C/24 h	C/12 h	C/12 h	C/12h	Días: 0 y 4
Interacción alimentos y fármacos	1 hora ayunas	1 hora ayunas	4 horas separados de CsA/TAC	4 horas separados de CsA/TAC	2 horas ayunas y separado de CsA y TAC	No	No
Nivel en sangre	(Nivel pico C2) ng/ml	(Nivel valle) ng/ml	(Nivel valle) ng/ml	(Nivel valle) ng/ml			
0-6 meses	800-1200	10-12	5-15	3-8	No requiere monitoreo	No requiere monitoreo	No requiere monitoreo
6-12 meses	800	8-10					
>12 meses	600	5-8					
Presentación	Neoral	Prograf	Rapamune	Certican	Cell Cept	Prednisona	Simulect
Cápsulas VO	25 mg 50 mg	0,5 mg 1 mg 5 mg	1 mg 2 mg	0,25 mg 0,50 mg 0,75 mg	250 mg 500 mg	5 mg 20 mg 50 mg	No
Frasco jarabe VO	100 mg/ml	0,5 mg/ml	2 mg/2 ml	No	No	5 mg/5 ml (Metilpredn)	No
Fco. ampollas EV (1 ml)	50 mg/ml	5 mg/ml	No	No	No	500 mg/ml	20 mg/5ml

Tabla 4. Efectos secundarios más frecuentes de los inmunosupresores

Toxicidad	CsA	TAC	MTOR	MMF	AZA	EST
Nefrotoxicidad	++	++	No	No	No	No
Hipertensión arterial	++		No	No	No	+++
Hiperlipidemia	++	+	+++	No	No	++/+++
Diabetes	+	++	No	No	No	++/+++
Neurotoxicidad	+	+	No	No	No	No
Toxicidad hematológica	No	No	++	+	++	No
Toxicidad gastrointestinal	+	++	?	++/+++	++	No
Hiperplasia gingival	++	No	No	No	No	No
Hirsutismo	++	No	No	No	No	No
Alopecia	No	+	No	No	++	No
Acné	+	No	No	No	No	++

de tratamiento inmunosupresor deben ser: (i) asegurar la tolerancia del órgano trasplantado manteniendo una tasa razonable de rechazo; y (ii) minimizar los efectos secundarios (infecciones, nefrotoxicidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, neurotoxicidad, neoplasias de novo, recidiva de la enfermedad primaria) (tabla 4).

A continuación comentamos los diferentes protocolos de inmunosupresión que hoy pueden aplicarse a los pacientes sometidos a trasplante hepático en el período postoperatorio inmediato.

1. Etapa de inducción (figura 2)

Inhibidores de calcineurina (INC). En la mayoría de los centros de trasplante de hígado se basa usualmente en el uso de un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y corticoides con o sin el empleo de un antimetabolito (AZA, MPA/MMF).

Anticuerpos monoclonales/policlonales. A diferencia de otros órganos sólidos, el uso de anticuerpos monoclonales (basiliximab o daclizumab) o policlonales (timoglobulina) es poco frecuente y generalmente para casos específicos (figuras 2 y 3).¹⁰ En Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.), al año

2008 el uso de anticuerpos como agentes de inducción fue de solo 26,7%. Comparativamente, en diez años de experiencia en nuestro centro solo lo hemos utilizado en el 5,5%.¹¹ La indicación de los anticuerpos monoclonales (basiliximab) está dirigida a: (i) retrasar el uso de los INC en la fase post-trasplante temprana (hasta el quinto día post TH)¹² para prevenir el empeoramiento de la disfunción renal en los receptores (enfermedad renal crónica, síndrome hepatorenal, injuria renal aguda peritrasplante);¹³ y (ii) reducir o evitar el uso de corticoides de forma temprana (hasta un 49,6% en 2008). Desde hace diez años, el uso de timoglobulina (ATG) se incrementó de 2 a 11% a pesar de no tener aún autorización de la

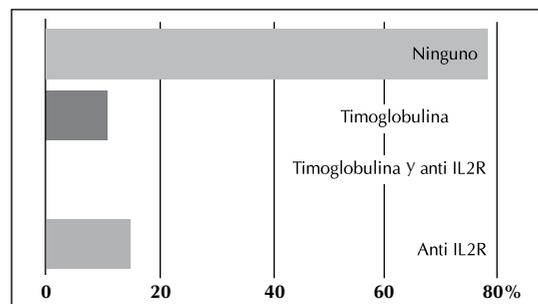


Figura 2. Uso de esquemas de inducción en trasplante de hígado (adultos). (Fuente: OPTN/UNOS 2009)

FDA para trasplante hepático, siendo utilizado en protocolos libres de esteroides,¹⁴ especialmente en pacientes pediátricos, y además para retrasar el uso de INC (hasta el décimo día post TH) en el contexto de disfunción renal asociada.¹⁵ La experiencia con alemtuzumab (anticuerpo recombinante humanizado monoclonal anti-CD25) es muy pequeña (1%) y con resultados dispares. No se recomienda su uso en los receptores con hepatitis C por presentar severa recurrencia.^{16,17}

2. Etapa de mantenimiento

Inhibidores de calcineurina (INC). Es la base actual de la inmunosupresión. Al año 2008, 90% de los centros de trasplante de EE. UU. utilizaban tacrolimus. Existe un estudio retrospectivo de mejor aclaramiento del virus C en los pacientes que usaron CsA.¹⁸ Este beneficio no se ha podido demostrar en un metaanálisis reciente, que obtuvo tasas similares de fibrosis y disfunción del injerto a un año post TH.¹⁹ En un análisis retrospectivo de la base de datos del Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) de EE. UU., los pacientes tratados con CsA tuvieron mayores OR de muerte y falla del injerto.²⁰ Está pendiente la publicación de un estudio comparativo de fase 4 entre CsA y TAC de desarrollo de fibrosis a 12 meses de tratamiento.²¹ La tendencia actual es utilizar preferentemente tacrolimus, por su mejor perfil para reducir los factores de riesgo cardiovascular y menor incidencia de problemas estéticos como la hiperplasia gingival o el hirsutismo.

Antimetabolitos. Actualmente se hace mayor uso de los antimetabolitos (MMF/MPA), combinados con tacrolimus y corticoides. Un estudio prospectivo reciente con pacientes trasplantados de novo sugiere que la combinación con MMF y bajas dosis de tacrolimus está asociada a resultados similares, pero con mayores beneficios renales y metabólicos que el esquema convencional (tacrolimus y esteroides).²² Se le ha atribuido un efecto antiviral similar a la ribavirina y parece tener

un efecto sinérgico con el interferón alfa. A este potencial efecto beneficioso directo sobre el virus habría que añadir la mejor prevención del rechazo y la reducción de la necesidad de tratamiento antirrechazo. Sin embargo, algunos autores no han encontrado efecto beneficioso.

El uso de azatioprina es poco frecuente en EE. UU., sin embargo, tiene indicación en el caso de recurrencia de hepatitis autoinmune post-trasplante. Por otro lado, existe una clara asociación entre la azatioprina y la aparición de neoplasias principalmente cutáneas, a la vez que se le ha relacionado con el desarrollo de leucemias y síndromes mielodisplásicos.

Inhibidores mTOR. El uso de inhibidores mTOR (sirolimus y everolimus) aún es reducido. Hasta el año 2008, en EE. UU. era de 2,2% al alta, 5,5% al año y solo de 8,3% a los dos años del trasplante; y de 4,4% en nuestra experiencia.¹¹ Tendría indicación potencial para reducir el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) post TH.²³ En un análisis retrospectivo entre 2002 y 2009 de 2491 receptores de hígado con CHC de la base de datos del SRTR que utilizaron basiliximab y sirolimus, se logró mejoría en la sobrevida sin repercusión sobre el CHC. El tiempo de inicio de uso de los mTOR en los pacientes nuevos aún es incierto. Actualmente está en curso un estudio prospectivo doble ciego multicéntrico comparando inmunosupresión con sirolimus con inmunosupresión libre de mTOR en pacientes trasplantados de hígado con CHC en un seguimiento a cinco años.²⁴ Existe una segunda razón para el uso de los inhibidores mTOR: preservar la función renal.²⁵ Sin embargo, algunos cuestionan esta indicación.²⁶

En la medida de lo posible hay que retrasar su introducción al menos hasta la sexta semana post-trasplante, para evitar problemas en la cicatrización.

Asimismo, ante una cirugía programada, se recomienda su retiro al menos 2 semanas antes de la intervención y su reintroducción pasadas también 2-3 semanas, siendo en este

caso necesaria una reconversión a un INC (recomendación de grupo de expertos). No existen estudios comparativos entre sirolimus o everolimus. Ambos tienen un perfil similar de acción y de efectos secundarios, por lo que podremos emplear indistintamente uno u otro, teniendo presente que la farmacocinética del sirolimus permite su administración en una única dosis a diferencia del everolimus que precisa de dos tomas. Debemos prestar especial atención a la presencia o el desarrollo de proteinuria (>1 g/24 h), asociada a esta medicación.

Corticoides. Al 2008, según la base de datos del SRTR, 80% de los trasplantados de hígado recibe corticoides al alta, 33% los mantiene al final del año y solo 23% a los dos años. En lo que respecta al uso de corticoides y el VHC, se ha propuesto que evitar su uso reduciría el impacto de la recurrencia del VHC post-trasplante. Sin embargo, los resultados de un estudio doble ciego prospectivo sin esteroides no han mostrado modulaciones en la replicación del virus, recurrencia histológica o en la sobrevida de los receptores VHC positivos.²⁷

La hipótesis que se sugiere es que el retiro rápido de los corticoides se asociaría a una reconstitución parcial del sistema inmunológico que en presencia de una carga viral alta sería insuficiente para aclarar el virus pero suficiente para causar lesión hepática.

La mayoría de los estudios han demostrado una clara correlación entre el empleo de bolos de esteroides para el tratamiento del rechazo agudo y una progresión acelerada de la hepatitis C, con mayor riesgo de fibrosis y mortalidad.

3. Tratamiento del rechazo agudo

La incidencia del rechazo agudo en el trasplante de hígado ha evolucionado favorablemente: de un 60-70% en la era ciclosporina hasta un 30% en los esquemas que usan tres drogas.^{11,22,28} En cuanto a la etiología, tienen más riesgo los receptores jóvenes y los que presentan una enfermedad autoinmune de

fondo, y menor riesgo los pacientes mayores y los que tienen enfermedad hepática por alcohol.

No existen diferencias entre los trasplantados con órganos de donante vivo frente a los de donante cadavérico, pero sí existe una correlación entre el tiempo de isquemia fría prolongado y la aparición de rechazo agudo.

La mayoría de los episodios de rechazo ocurre dentro de los primeros 45 días, siendo el tiempo promedio de 12 días. Gran parte de los episodios son leves y responden bien a los bolos de corticoides aplicados de forma interdiaria (hasta 3 dosis).²⁹ Un 17% son resistentes a esteroides, en cuyo caso se utilizan anticuerpos depletantes de linfocitos. Menos de un 7% de pérdidas tardías del injerto hepático se debe a rechazo crónico.¹¹

4. Inmunosupresión “a la carta”

Consiste en individualizar la terapia inmunosupresora teniendo en cuenta su riesgo inmunológico (tabla 5), definido por: condición del receptor (electivo, urgencia, presencia de disfunción renal o neurológica), etiología (cirrosis por virus B o C, autoinmune o colestásica), características del donante (edad, tiempo de isquemia), efectos secundarios de los inmunosupresores (diabetes, hipertensión, trastornos metabólicos, hirsutismo), y riesgo de recidiva de la enfermedad primaria (VHC, CHC).

Se han descrito esquemas de inmunosupresión por tipo de paciente en función del daño renal que presenten, estrategias establecidas para reducir la nefrotoxicidad asociada al uso de inhibidores de calcineurina (tabla 6).

Por otro lado, mostramos algunos esquemas de inmunosupresión diferenciados en caso de hepatitis viral (B y C), enfermedades autoinmunes y neoplasias post-trasplante hepático.

Cabe señalar que desde algunos años se está investigando la posibilidad de conocer y manejar la tolerancia sin el uso de inmunosupresión (tabla 7).

Tabla 5. Riesgo inmunológico del receptor de hígado

Alto riesgo inmunológico	Bajo riesgo inmunológico
<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades hepáticas autoinmunes: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune 2. Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) 3. Incompatibilidad ABO 4. Cirrosis VHC 5. Isquemia fría prolongada 6. Donantes añosos: >60 años 7. Receptor femenino/donante masculino 8. Receptor de raza negra 9. <i>Cross match</i> positivo 10. Elevada histoincompatibilidad 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cirrosis por alcohol y VHB 2. Carcinoma hepatocelular independientemente de su tamaño 3. Receptor de edad avanzada > 60 años 4. Insuficiencia renal post-trasplante

Tabla 6. Posibles estrategias para reducir la nefrotoxicidad asociada con el uso de INC

Régimen	Agentes	Observaciones
Retraso inicio INC	Retraso INC por 5-7 días + terapia inducción: anti-IL2 o timoglobulina, TAC, esteroides y MMF	Este régimen se asocia a mejor función renal a 1 año.
Bajas dosis INC	Esquema triple estándar o Tx cuádruple con inducción (anti-IL2 o timoglobulina)	Nivel objetivo TAC: <8 ng/ml
Régimen libre de INC	Usualmente se usa terapia de inducción + MMF + esteroides sirolimus	Uso temprano sirolimus (<3 meses puede afectar cicatrización de heridas)
Reducción INC	Baja dosis INC (TAC: nivel <5 ng/ml) o CyA (<100 ng/ml) + MMF + esteroides o sirolimus	Existe una pobre correlación entre los niveles y la eficacia a bajo nivel de los INC.
Suspensión INC	Mantenimiento: monoterapia MMF, MMF+ corticoides Monoterapia sirolimus o esteroides + azatioprina	Monoterapia con MMF, asociado con mayor riesgo de rechazo (no se recomienda).

Fuente: Neuberger J. New developments in immunosuppression. *Liver Transpl* 2010;16(S2):S77-S81.

Finalmente, presentamos el esquema general utilizado en la mayoría de los centros en materia de inmunosupresión individualizada en el trasplante hepático (figura 3).

USO DE COPIAS Y GENÉRICOS INMUNOSUPRESORES

Los costos económicos del uso de fármacos inmunosupresores de por vida en los pacientes trasplantados son considerables. Los medicamentos genéricos tienen el potencial de proveer eficacia terapéutica equivalente a bajo costo.³⁰ La equivalencia farmacéutica entre dos formulaciones no implica bioequivalencia,

ya que la diferencia entre los excipientes o el proceso de fabricación pueden alterar la velocidad de disolución y/o absorción.

Los estudios de bioequivalencia buscan demostrar si dos formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes, y por lo tanto intercambiables, basándose en concentraciones plasmáticas similares. Para lograr esto se requiere que las diferencias entre AUC y Cmax sean del 80 al 125%.³⁰⁻³²

En el año 2001, la Sociedad Americana de Trasplantes (AST) reunió a sus expertos para analizar los resultados de la data y la

Tabla 7. Esquemas de inmunosupresión diferenciados

<p>Inhibidor de calcineurina y retiro precoz de esteroides</p> <p>a. Hepatitis B: evitar mayor replicación viral</p> <p>b. Al 3.º - 6.º mes post TH</p>
<p>Inhibidor de calcineurina y retiro tardío de esteroides</p> <p>a. Enfermedades hepáticas autoinmunes (mantener a largo plazo)</p> <p>b. Hepatitis C: mantener hasta el 6.º - 12.º mes</p>
<p>Inhibidor de calcineurina con bajas dosis y MMF o mTOR</p> <p>a. En disfunción renal pre o post-trasplante</p>
<p>Monoterapia con MMF o mTOR (sirolimus o everolimus)</p> <p>a. En caso de recidiva o aparición de neoplasias de novo</p> <p>b. Mayor tasa de rechazo crónico</p> <p>c. MMF más mTOR (sirolimus o everolimus)</p>
<p>Pautas tolerogénicas</p> <p>Uso de huella genética</p>

experiencia en el uso de los inmunosupresores genéricos, recomendándose lo siguiente: (i) los medicamentos genéricos podrían ser usados en receptores de bajo riesgo; (ii) todas las formulaciones deben tener estudios de bioequivalencia, especialmente en los pacientes pediátricos.³³

Una reunión de expertos latinoamericanos (Argentina, Brasil, México, Colombia, Chile, Ecuador y Perú) realizada en Lima, Perú, en el año 2004, elaboró el documento denominado *Genéricos y bioequivalencia: Balance y perspectivas en América Latina*, donde concluyó lo siguiente: La bioequivalencia debe considerarse una prueba “adicional” de calidad necesaria para determinados medicamentos cuyo “margen terapéutico” o “ventana terapéutica” es estrecha, debido a los riesgos que implican para el paciente las ligeras variaciones de la concentración del fármaco en sangre.³⁴

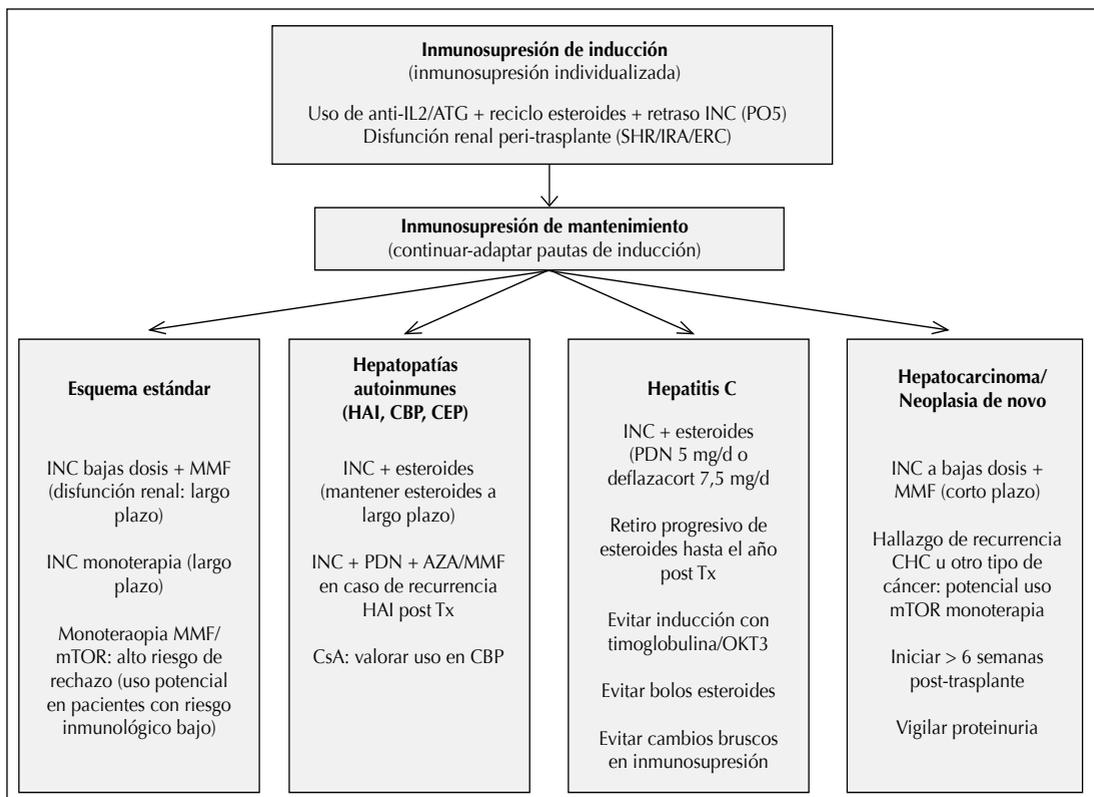


Figura 3. Esquema general de inmunosupresión individualizada en trasplante hepático

La mayoría de países de nuestra región exige pruebas de bioequivalencia a estos productos, pero en el Perú la legislación no ha demandado estos estudios durante los últimos diez años. Esto ha originado el ingreso de múltiples productos, la mayoría sin respaldo científico, creando múltiples problemas a los centros de trasplantes: reportes de RAM frecuentes, múltiples dosajes a los pacientes para obtener niveles estables en sangre, incremento o disminuciones frecuentes en las dosis de fármacos, consultas ambulatorias repetidas y hospitalizaciones para comprobar y vigilar las complicaciones relacionadas, todo lo cual incrementa el costo final del esquema de los inmunosupresores. Esperamos que con los nuevos ajustes en nuestra ley se pueda corregir esta situación.

PERSPECTIVAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE DE HÍGADO

Cada día aparecen nuevos fármacos inmunosupresores más específicos con perfiles de riesgo de potenciales complicaciones a largo plazo en los pacientes trasplantados. Aún no existe el inmunosupresor ideal. La reducción o la suspensión de la inmunosupresión evitaría efectos colaterales y ofrecería una mejor calidad de vida del paciente.

Una meta es lograr la tolerancia inmune, la que ha sido estudiada por décadas a través de polimorfismos inmunogenéticos, chips microgenéticos, proteómica (búsqueda de genes de tolerancia y proteínas de tolerancia). Asimismo, con la aplicación de la farmacogenómica, en los últimos años se han podido identificar polimorfismos genéticos de interés en la inmunosupresión que podrían aplicarse en el tiempo: enzimas de biotransformación [CYP3A4, CYP3A5 (TAC, CsA, sirolimus, everolimus), UTG1A9 (MPA), TPMT (AZA, aprobado por la FDA)]; proteínas reguladoras del transporte: MDR1 (ABCB1); nefrotoxicidad por CsA/TAC y rechazo asociado a niveles subóptimos de TAC: MDR1.

En el año 2009 (ILTS Congress), la medicina regenerativa aplicada a trasplantes propuso crear por bioingeniería un órgano a trasplantar sin uso de inmunosupresión con células madre del receptor para infundirlas en una matriz extracelular inerte de un órgano sin utilizar. Resultados preliminares en ratones y cerdos muestran ultraestructura e histología normales. Esperamos que en el futuro surjan más alternativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiesner H, Fung J. Liver transplant immunosuppression: Does one size fit all? *Liver Transpl* 2011;17(11)(Suppl. 3):S1-S9.
2. Choudori K, Wiseman D, Brown MH, Gould K, Van der Merwe PA. T cell receptor triggering is critically dependent on the dimensions of its peptide- MHC ligand. *Nature* 2005;436:578-82.
3. Zheng H, Jin B, Henrickson SE, Perelson AS, Von Adrian UH, Chakraborty AK. How antigen quantity and quality determine T-cell decisions in lymphoid tissue. *Mol Cell Biol* 2008;28:4040-51.
4. Wang D, Matsumoto R, You Y, Che T, Lin XY, Gaffen SL, Lin X. CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and IkappaB kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 2004;24(1):164-71.
5. Martínez OM, Rosen HR. Basic concepts in transplant immunology. *Liver Transpl* 2005; 11:370-81.
6. Charco R, Vargas V, Balsels J, Lázaro JL, Murio E, Jaurrieta E, et al. Influence of anti HLA antibodies and positive T-Lymphocytotoxic crossmatch on survival and graft rejections in human liver transplantation. *J Hepatol* 1996;24(4):452-9.
7. Bathgate AJ, McColl M, Garden OJ, Forsythe JL, Madhavan KK, Hayes PC. The effect of a positive T-lymphocytotoxic crossmatch on hepatic allograft survival and rejection. *Liver Transpl Surg* 1998;4(4)280-4.
8. Sawitzki B, Reinke P, Pascher A, Volk HD. State of the art on the research for biomarkers allowing individual, tailor-made minimization

- of immunosuppression. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:691-6.
9. Massoud O, Heimbach J, Viker K, Krishnan A, Poterucha J, Sánchez W, et al. Noninvasive diagnosis of acute cellular rejection in liver transplants recipients: a proteomic signature validated by enzyme linked immunosorbent assay. *Liver Transpl* 2011;17:723-32.
 10. US Department of Health and Human Services 2009 OPTN/SRTR Annual Report: Liver recipients: immunosuppression use. Table 9.6 Disponible en: http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/ILI_Recipients_immuno.htm?o=9&g=2&c=18 [acceso: agosto 2011].
 11. Chaman J, Padilla M, Rondón C, Carrasco F. Diez años de trasplante hepático en el Perú. *Rev Gastroenterol Peru* 2010;30(4):350-6.
 12. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirene J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced dose tacrolimus and renal function in liver transplantation: the ReSpECT study. *Am J Transplant* 2009; 9:327-36.
 13. Goralecyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lori T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011;54:541-54.
 14. Eason JD, Loss GE, Blazek J, Nair S, Mason AL. Steroid free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction results of a prospective randomized trial. *Liver Transpl* 2001;7:693-7.
 15. Eghtesad B, Forrest T, Fijiki M, Diago T, Hodgkinson P, Hashimoto K, et al. A pilot randomized controlled clinical trial of thymoglobulin (r-ATG) induction with extended delay of calcineurina inhibitor therapy in liver transplantation interim analysis (abstract). *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 1):S85.
 16. Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, Fontes P, Patel K, Devera M, et al. Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;78:966-71.
 17. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, Wang E, Abecassis M. Alemtuzumab induction in non hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:32-7.
 18. Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, et al. Cyclosporine suppresses hepatitis c virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51-7.
 19. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007;13:21-9.
 20. Irish WD, Arcona S, Bowers D, Trotter JF. Cyclosporine versus tacrolimus treated liver transplant recipients with chronic hepatitis C: outcomes analysis of the UNOS/OPTN database. *Am J Transplant* 2011;11:1676-85.
 21. Clinical Trials for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis c receiving either cyclosporine microemulsion or tacrolimus. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT0260208> [acceso: agosto 2011].
 22. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Camus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965-76.
 23. Toso C, Merani S, Bigani DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1237-43.
 24. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomized open labeled trial comparing sirolimus containing versus mTOR inhibitor free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:90.
 25. Campsen J, Zimmerman MA, Mandell S, Kaplan M, Kam I. A decade of experience using mTOR inhibitors in liver transplantation. *J Transplant* 2011;2011:913094.
 26. Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010;52:1360-70.
 27. Klintman GB, Washburn WK, Rudish SM, Heffron TG, Teperman LW, Fasola C, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV (+) liver transplant recipients: 1 year interim results of HCV 3 study. *Liver Transpl* 2007;13:1521-31.

28. Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, Shearon TH, Emond JC, Fair JH, et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(2):301-8.
29. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RA, Steers JL, Porayko MK, et al. Treatment of early cellular rejection following liver transplantation with intravenous methylprednisolone. The effect of dose on response. *Transplantation* 1994; 58:1053-6.
30. Steinijans VW, Hauschke D, Jenkman JL. Controversies in bioequivalences studies. *Clinical Pharmacokinetics* 1992;22:247-51.
31. CPMP - Comitee for Proprietary Medicinal Products. Working Party in the Efficacy of Medicinal Products. Note for Guidance: Investigation of bioavallability and bioequivalence 1991.
32. FDA - Food and Drugs Administration. Division of Bioequivalence. Office of Generics Drugs. Statistical procedures for bioequivalences studies using a standart two treatments consumer designs. Guidance for Industry. Rockville 1992.
33. Alloway R, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, Bunnapradist S, Leichtman A, Bennet W, Tejani A, Takemoto S. Report of the American Society of Transplantation. Conference of immunosuppressive drugs and the use of generics immunosupressants. *Am J Transplant* 2003;3:1211-5.
34. Acción Internacional para la Salud. Agencia de Cooperación Británica (DFID) Policy Project. Mesa de Expertos. Genéricos y bioequivalencia: balance y perspectiva en América Latina. Lima, 15-16 de abril de 2004.

⇐ P. MARTÍN PADILLA MACHACA

⇐ JOSÉ C. CHAMAN ORTIZ



Bayer, MSD y Roche, laboratorios auspiciadores, proporcionan este material como un servicio profesional a la comunidad médica. La información relacionada con cualquier producto mencionado en el texto podría ser inconsistente con aquella para prescribir. Antes de recetar, consulte la información completa aprobada de cualquier medicamento.

Auspician:



Bayer HealthCare



