

## “DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS”

Ponencias	Pág.
<b>SALUDO DEL PRESIDENTE</b> .....	3
<b>ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS</b> .....	5
<i>Raúl J. Andrade (Málaga), M<sup>a</sup> Isabel Lucena (Málaga)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA</b> .....	13
<i>Ángela Puente Sánchez (Santander), Javier Crespo (Santander)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA</b> .....	19
<i>Juan Caballería (Barcelona)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA</b> .....	25
<i>Javier Crespo (Santander), Ángela Puente (Santander)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS A</b> .....	33
<i>Alexandra Gómez García (San Sebastián)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS B</b> .....	36
<i>José Luís Calleja Panero (Madrid), Juan de la Revilla Negro (Madrid), Fernando Pons Renedo (Madrid)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C</b> .....	41
<i>Manuel García Bengoechea (San Sebastián)</i>	
<b>IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA HEPÁTICA Y DE LOS MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA MEDIR LA FIBROSIS</b> .....	46
<i>Stella Maris Martínez (Barcelona), Xavier Fornés (Barcelona)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B</b> .....	52
<i>María Buti (Barcelona)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b> .....	58
<i>Rafael Esteban (Barcelona)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA</b> .....	61
<i>Carlos Sostres (Zaragoza), Miguel Angel Simón (Zaragoza)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS Y EN EL PRE Y POSTRASPLANTE</b> .....	67
<i>Josep Melero (Valencia), Marina Berenguer (Valencia)</i>	
<b>PREVENCIÓN Y MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL</b> .....	76
<i>Gregorio Castellano (Madrid)</i>	
<b>PREVENCIÓN DE LAS HEPATITIS VIRALES</b> .....	82
<i>Miguel Bruguera (Barcelona)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEMOCROMATOSIS</b> .....	87
<i>Juan Antonio Díaz Acosta (Tenerife)</i>	

Índice

Ponencias	Pág.
<b>TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA HEMOCROMATOSIS</b> .....	87
<i>Enrique Quintero Carrión (Tenerife)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON</b> .....	94
<i>Agustín Caro-Patón Gómez (Valladolid)</i>	
<b>CASO CLÍNICO: HEMOCROMATOSIS</b> .....	99
<i>Rebeca Pereiro (Oviedo), Manuel Rodríguez (Oviedo)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE</b> .....	105
<i>Dra. Alicia Bejerano Domínguez (Madrid), Dra. Luisa García Buey (Madrid), Dr. Ricardo Moreno Otero (Madrid)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE</b> .....	112
<i>Ricardo Moreno Otero (Madrid), María Trapero Marugán (Madrid), Luisa García Buey (Madrid)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA</b> .....	120
<i>Albert Parés (Barcelona)</i>	
<b>MÉTODOS DE EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO</b> .....	128
<i>Ángeles Pérez Pastor (Sevilla), Lourdes Grande (Sevilla), Manuel Romero Gómez (Sevilla)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA</b> .....	133
<i>Manuel Romero Gómez (Sevilla), Ángeles Pérez Pastor (Sevilla), Reyes Aparcero (Sevilla), Lourdes Grande (Sevilla)</i>	
<b>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA HIPERTENSIÓN PORTAL</b> .....	137
<i>Marta Tejedor Bravo (Madrid), Agustín Albillos Martínez (Madrid)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR VARICES</b> .....	141
<i>Jaume Bosch (Barcelona)</i>	
<b>TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA HEMORRAGIA POR VARICES</b> .....	146
<i>Rafael Bañares (Madrid), María-Vega Catalina (Madrid), Cristina Ripoll (Madrid)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES VASCULARES: BUDD-CHIARI Y TROMBOSIS PORTAL</b> .....	154
<i>Juan Carlos García-Pagán (Barcelona), Susana Seijo-Ríos (Barcelona)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA PBE</b> .....	164
<i>José Such (Alicante)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA PBE</b> .....	168
<i>Dr. Carlos Guarnier (Barcelona)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LA ASCITIS</b> .....	174
<i>José F. Reina Solano (Granada), Almudena Garre Urrea (Granada), J.L. Mundi (Granada), Javier Salmerón (Granada)</i>	
<b>TRATAMIENTO DE LA ASCITIS</b> .....	182
<i>Vicente Arroyo (Barcelona)</i>	
<b>SÍNDROME HEPATORRENAL</b> .....	186
<i>Luis Ruiz del Árbol Olmos (Madrid), Miguel Ángel Rodríguez-Gandía (Madrid)</i>	
<b>DIAGNÓSTICO DE LAS LOEs</b> .....	192
<i>Nerea Fernández Ros (Pamplona)</i>	
<b>TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR</b> .....	197
<i>Bruno Sangro Gómez-Acebo (Pamplona)</i>	
<b>INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y MANEJO DEL PACIENTE EN LISTA DE ESPERA</b> .....	204
<i>JM. Ángel Rey (Córdoba), A. Poyato (Córdoba), C. Llamaza (Córdoba), P. Barrera (Córdoba), E. Fraga (Córdoba), G. Costán (Córdoba), P. López Cillero (Córdoba), M. de la Mata (Córdoba)</i>	
<b>ATENCIÓN AMBULATORIA DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE HÍGADO</b> .....	211
<i>José Ignacio Herrero (Pamplona)</i>	

Madrid, noviembre de 2009

Estimado/a Amigo/a:

La anterior Junta de la AEEH tuvo el indudable acierto de organizar por primera vez este Curso para Residentes, sobre el "Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades Hepáticas". En este momento, nos encontramos ante su segunda edición con un formato muy semejante a la primera y podemos asegurar que esta actividad está completamente consolidada por dos motivos; el primero por el éxito y acogida que ha tenido entre los especialistas más jóvenes y el segundo, porque uno de los objetivos institucionales de la AEEH es la organización de la formación médica continuada en Hepatología. El hecho, de que el Curso esté dirigido a los médicos Residentes, que se encuentran en periodo de aprendizaje, e iniciándose en el ejercicio profesional, hace que tengamos que ser muy exigentes en la elaboración y presentación del mismo, pues estos años de formación, tendrán una notable e influencia decisiva en el desarrollo de sus carreras profesionales.

En estos últimos años, la Hepatología ha adquirido un cuerpo sólido de conocimiento con una complejidad en los métodos diagnósticos y con importantes avances terapéuticos, que se renuevan con gran rapidez; esto ha cambiado significativamente el panorama de las enfermedades hepáticas y nos exige la actualización periódica de nuestros conocimientos.

El Curso que presentamos está estructurado en once sesiones, en la que se lleva a cabo una revisión actualizada de los temas más importantes de la hepatología como las hepatitis víricas, las enfermedades de origen genético, la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica y las complicaciones de las enfermedades hepáticas. El curso tiene un objetivo eminentemente práctico, por lo que se hace especial énfasis en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades y complicaciones que son objeto de nuestra labor diaria con los pacientes. Se pretende que los conocimientos adquiridos, tengan aplicación inmediata en el manejo de los enfermos hepáticos y que ayuden a cumplir con la misión de la medicina que es conservar la salud y curar las enfermedades. La amplitud de la información y la complejidad de algunos de los contenidos hace que la participación en este Curso exija una importante dedicación con jornadas de trabajo de gran intensidad.

Todos los moderadores y ponentes seniors son hepatólogos de reconocido prestigio profesional dentro y fuera de nuestras fronteras, con abundante experiencia práctica e importantes aportaciones de investigación en los temas asignados. La participación activa de residentes en el Curso, es una experiencia muy positiva, al suponer un reto para ellos, preparar, actualizar y exponer un tema, lo cual debe formar parte del aprendizaje que deben adquirir durante su Residencia.

Finalmente, en nombre de la AEEH, quiero agradecer a el profesorado el interés que han demostrado en el Curso y el esfuerzo que han realizado para preparar los manuscritos de las ponencias, lo que facilita en gran medida el seguimiento de las charlas y permite el estudio posterior de las mismas. Especial mención, se merece el Dr. J Salmerón, director del Curso, por la cuidadosa preparación del programa, la oportuna selección de los ponentes y por el entusiasmo que ha demostrado en todo momento. También nuestro reconocimiento a D. Luis Micieces, y equipo, por su eficacia en la organización de la reunión. Por último, y no menos importante, no quiero dejar de testimoniar mi agradecimiento más sincero a la Industria Farmacéutica que colaboradora en este evento, la cual ha sabido mantener su compromiso con la formación médica continuada para Residentes en hepatología.

Atentamente,



**Fernando Pons Romero**  
*Presidente de la AEEH*



## ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Raúl J. Andrade, M<sup>a</sup> Isabel Lucena<sup>1</sup>

Centro: Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo. <sup>1</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario "Virgen de la Victoria". Facultad de Medicina. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Málaga

### Introducción

La toxicidad hepática causada por fármacos, pero también por medicinas alternativas, incluyendo los productos de herboristería y suplementos dietéticos<sup>1</sup> es actualmente un problema de salud de importancia creciente. La gran mayoría de las reacciones adversas hepáticas que se ven en la práctica clínica son impredecibles (no relacionadas con las características farmacológicas del medicamento), y se deben básicamente a la interacción de tres circunstancias: un fármaco que tiene potencial de generar radicales tóxicos para el hígado, en un sujeto genéticamente susceptible, y con la intervención factores ambientales. Este tipo de reacciones, que se dan con una frecuencia muy baja no son, por tanto, detectadas durante el proceso de desarrollo de los fármacos. Los avances en la comprensión de la patogénesis de las lesiones hepáticas tóxicas han sido escasos por la inexistencia de modelos animales fiables de hepatotoxicidad idiosincrásica. Así pues, en el momento actual, existe un consenso en que es necesario caracterizar correctamente el mayor número posible de individuos afectados para obtener datos clínicos fiables y muestras biológicas<sup>2,3</sup> y poder realizar estudios que identifiquen genes de susceptibilidad, una estrategia que recientemente ha sido aplicada con éxito para flucoxacilina.<sup>4</sup>

### Epidemiología

La incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es muy poco conocida. Un único estudio poblacional prospectivo llevado a cabo en Francia, determinó una incidencia cruda anual de reacciones hepáticas a fármacos de 14 casos por 100.000 habitantes (16 veces mayor que las notificadas a las autoridades reguladoras por el sistema de tarjeta amarilla).<sup>5</sup> Dado que para ser incluidos en este estudio los pacientes tenían que manifestar síntomas, esta figura es probablemente una estimación a la baja del número real de casos. El diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos es considerablemente menos frecuente que el de otras causas de enfermedad hepática. Se estima que la causa tóxica supone entre el 4-10% de los casos de ictericia ingresados en un hospital general.<sup>6</sup> Entre pacientes hospitalizados, la incidencia de hepatotoxicidad idiosincrásica se ha estimado entre 0.7% y 1.4%.<sup>7</sup> Los agentes antibacterianos, los antiinflamatorios no esteroideos y anticonvulsivantes ocupan los primeros lugares en la lista de grupos terapéuticos incriminados en hepatotoxicidad<sup>3,8</sup>, siendo amoxicilina/ácido-clavulánico en términos absolutos la molécula involucrada en un mayor número de incidencias<sup>3,8</sup>. Pero incluso con éste y otros fármacos a menudo imputados en reacciones hepatotóxicas, el riesgo se estima que oscila ampliamente (entre 1/10.000 a 1/100.000 sujetos expuestos). Un estudio reciente, ha puesto de manifiesto que la hepatotoxicidad idiosincrásica y las incidencias de fallo hepático fulminante ocurren más frecuentemente con fármacos que se administran a una dosis diaria  $\geq$  a 50 mg/día, en comparación con aquellos que se administran a dosis inferiores.<sup>9</sup>

### Patogénesis

Los mecanismos involucrados en la hepatotoxicidad impredecible son escasamente conocidos. Durante el proceso de biotransformación de moléculas nativas en el hígado se pueden producir, enlaces covalentes (aductos) entre el metabolito reactivo y proteínas celulares y la generación de estrés oxidativo por el consumo de glutatión. De forma indirecta, los aductos formados pueden dañar también las células y organelas hepáticas al evocar una respuesta humoral mediada por anticuerpos o citotoxicidad directa (linfocitos T) previa exposición en la membrana hepatocitaria con el concurso de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC). Una vez iniciada la lesión hepática idiosincrásica, su extensión e intensidad pueden depender de la integridad de las vías de adaptación, con la respuesta del sistema inmunitario innato jugando un importante papel<sup>10,11</sup> (Figura 1) así como de la capacidad del tejido dañado para regenerarse. Asimismo, algunos fármacos o metabolitos generados durante su bioactivación pueden alterar las proteínas de transporte canalicular impidiendo el flujo biliar. Si el fármaco altera la proteína transportadora de sales biliares se produce colestasis "pura" o *canalicular*, en tanto que si el metabolito reactivo o un conjugado lábil alcanzan al canalículo puede dañar a las células de los ductos biliares, de forma directa o a mediante una reacción inmune, produciéndose una reacción inflamatoria y una colestasis *hepatocanalicular*.

La mitocondria probablemente juega un papel esencial en muchos eventos de hepatotoxicidad idiosincrásica, ya que un amplio grupo de compuestos relacionados con incidencias de hepatotoxicidad tienen potencial "in vitro" y/o "in vivo" para causar lesión mitocondrial. El modelo de ratón knockout heterocigoto para la superóxido dismutasa 2 (Sod2<sup>+/-</sup>), una enzima clave en la depuración de especies reactivas de oxígeno en el hígado, ha dado soporte a la hipótesis del umbral mitocondrial que propone que habría un daño inicialmente silente en las mitocondrias que se pondría de manifiesto al alcanzar un umbral crítico determinado.<sup>14</sup> Ello, justificaría el período de latencia prolongado antes del inicio de la enfermedad hepática que se observa con muchos medicamentos.

Una estrategia actualmente de primera línea en la investigación de la patogénesis de la hepatotoxicidad es la búsqueda en sujetos afectados de polimorfismos de genes involucrados en la biotransformación de fármacos en el hígado. Sin embargo, y como cabía esperar en una enfermedad no-mendeliana, de "herencia compleja" como es la hepatotoxicidad, las asociaciones reportadas han sido decepcionantes, en el caso del CYP y modestas con otros genes candidatos como la glutatión transferasa<sup>15</sup>. De hecho, y por definición un polimorfismo es una alteración de la secuencia del ADN que ocurre con una frecuencia > del 1% en la población, es decir una incidencia que es mucho mayor que la ocurrencia del evento, lo que junto a la complejidad de la biotransformación de xenobióticos, sugiere que la anomalía debería involucrar a varias vías de forma simultánea, no solo del metabolismo y transporte de los compuestos,<sup>12</sup> sino también de la respuesta inmune, una vez que el proceso de lesión se ha iniciado<sup>13</sup> (**Figura 1**). En la práctica se desconoce el metabolismo de muchos compuestos que son responsables de hepatotoxicidad por lo que no es posible seleccionar los genes candidatos. La alternativa es la realización de estudios amplios del genoma en sujetos afectados utilizando como controles población expuesta a los mismos fármacos que no han desarrollado la reacción adversa. En dichos estudios, sin una hipótesis previa, se hace un barrido amplio de genes, muchos de los cuales no parecerían *a priori* relacionarse con el destino del fármaco en el organismo.<sup>4</sup> La identificación de polimorfismos que se asocian a la reacción adversa hepática en este tipo de estudios, además de proporcionar una herramienta con valor diagnóstico, arrojan nueva luz sobre la patogénesis.<sup>16</sup>

### Manifestaciones clínicas y determinantes pronósticos

La toxicidad hepática puede presentarse con manifestaciones clínicas y patológicas que virtualmente evocan cada variedad de enfermedad hepática conocida y cuya intensidad puede oscilar desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta insuficiencia hepática fulminante. La forma de presentación más común es un cuadro clínico que simula la hepatitis vírica aguda, con ictericia, náuseas, astenia y malestar o dolor abdominal, pero otras presentaciones son posibles, incluyendo hepatitis crónica, cirrosis hepática y cirrosis biliar "like", enfermedad veno-oclusiva e incluso neoplasias<sup>17</sup> (**Figura 2**). Desde un punto de vista práctico, y siguiendo recomendaciones de una conferencia internacional de consenso la lesión hepática se clasifica en base a criterios de laboratorio sencillos y asequibles, que incluyen la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica y de la fosfatasa alcalina (FA) expresadas en múltiplos del límite superior de la normalidad (LSN) y la relación (R) entre ambas en hepatocelular, colestásica y mixta.<sup>18</sup> Esta clasificación, recientemente modificada por un panel de expertos de la FDA<sup>19</sup> (**Tabla 1**) aunque refleja de forma imperfecta algunos patrones específicos (ej. lesiones vasculares, crónicas, neoplasias, etc), exhibe una buena correlación, en general, con la lesión hepática subyacente y es excelente a efectos pronósticos.<sup>3,20</sup> La edad y el sexo influyen la expresión hepatocelular y colestásica de la hepatotoxicidad. La primera es más frecuente en mujeres con edad inferior a 60 años, y la segunda en varones que superan esta edad. En cambio, la expresión mixta no guarda relación con dichas variables.<sup>21</sup>

La expresión hepatocelular aguda es la forma más común de presentación de la enfermedad hepática tóxica, y puede estar causada por una amplia variedad de fármacos. La lesión hepatocelular aguda tóxica con ictericia conlleva una mortalidad o necesidad de trasplante hepático de un 10% de promedio<sup>22</sup>, conociéndose dicha observación como "Hy's rule". El análisis del Registro Español de Hepatotoxicidad y de la base de datos SADRAC en Suecia ha validado esta observación, y mediante el uso de un análisis multivariado han encontrado, además que otras variables tales como edad avanzada, sexo femenino, y niveles de AST se asociaban de manera independiente con un mal pronóstico.<sup>3,20</sup> En cambio, el análisis de la cohorte prospectiva del grupo cooperativo DILIN en USA, no pudo validar la regla de Hy, pero identificó a la diabetes como un factor de riesgo de evolución grave.<sup>8</sup> La eosinofilia en sangre y tejido hepático se asociaba a un mejor pronóstico en las cohortes española<sup>3</sup> y sueca<sup>23</sup>, pero no en la americana.<sup>8</sup>

La presentación habitual de la colestasis aguda tóxica es con ictericia y prurito. La variedad *canalicular* se caracteriza por un incremento en la bilirrubina conjugada, FA y -glutamyl transpeptidasa con alteración mínima o nula de las transaminasas. En el daño *hepatocanalicular* puede existir dolor abdominal y fiebre que simula la obstrucción biliar aguda y con frecuencia manifestaciones asociadas de hipersensibilidad. Entre los fármacos que han sido involucrados en este subtipo de toxicidad hepática merecen destacarse la amoxicilina-clavulánico, antibióticos macrólidos y fenotiazinas.

Se utiliza la nomenclatura de daño hepático *mixto* cuando las alteraciones clínicas y de laboratorio son intermedias entre las del tipo hepatocelular y del colestásico. En ésta variedad se asocian a menudo las manifestaciones sugestivas de alergia farmacológica, y el médico debe conocer que el daño hepático mixto es más probablemente causado por tóxicos que por agentes víricos.<sup>22</sup> Casi todos los fármacos que inducen hepatitis colestásica pueden causar asimismo una lesión mixta.

Aunque en la mayoría de casos de hepatotoxicidad la resolución es completa y sin secuelas aparentes, un subgrupo que oscila entre 5.7% del Registro Español<sup>24</sup> hasta el 14% en el Registro Americano<sup>8</sup> tenían evidencia bioquímica de evolución a la cronicidad. En el estudio de Registro Español, los patrones colestásicos/mixtos agudos tuvieron mayor tendencia a la cronicidad que el tipo hepatocelular (9% vs 4%, respectivamente;  $p < .031$ )<sup>24</sup> aunque entre estos últimos, la gravedad de la lesión residual fue mayor (30% de casos de cirrosis y 20% de hepatitis crónica). Los grupos farmacológicos cardiovascular y del sistema nervioso central son más proclives a inducir hepatotoxicidad de evolución crónica.<sup>24</sup>

Para definir otras lesiones hepáticas tóxicas es necesaria la biopsia. Estas son de diagnóstico más infrecuente y los fármacos que más frecuentemente las producen se relacionan en la **Tabla 2**.

## Evaluación de causalidad

La disponibilidad de marcadores moleculares de toxicidad hepática aplicables a la práctica clínica parece aún lejana. Por ello, el diagnóstico de hepatotoxicidad continúa siendo un desafío para el clínico. Solo en contadas ocasiones es posible efectuar un diagnóstico concluyente de hepatotoxicidad. Ello incluye la determinación de niveles plasmáticos de algunas hepatotoxinas intrínsecas como paracetamol o aspirina.

En condiciones habituales de práctica clínica el proceso de atribución de causalidad se sustenta en la sospecha de hepatotoxicidad junto con la pertinente exclusión de causas específicas (**Figura 3**). El elemento clave para que la rentabilidad diagnóstica sea máxima es un alto grado de sospecha de que cualquier enfermedad hepática puede estar relacionada con la exposición a fármacos, seguidos de la minuciosa búsqueda de exposición a tóxicos, una secuencia temporal compatible, el análisis del potencial hepatotóxico de los agentes identificados, y la cuidadosa exclusión de causas específicas de enfermedad hepática.<sup>25</sup> Entre los criterios favorables al diagnóstico de hepatotoxicidad se encuentran la identificación de manifestaciones de hipersensibilidad, y la demostración de una rápida mejoría clínico-biológica tras la retirada de los fármacos (*dechallenge*). El patrón oro para el diagnóstico de hepatotoxicidad es poner de manifiesto una recrudescencia de las alteraciones clínico-biológicas tras la re-exposición al agente causal (*rechallenge*). Sin embargo, por razones éticas tal práctica no está justificada salvo en circunstancias excepcionales. No obstante, un cuidadoso interrogatorio puede descubrir en algunos casos evidencias sutiles de re-exposición accidental que serían de gran utilidad para el diagnóstico. En tales casos el primer episodio tras la administración del medicamento no se acompañó de ictericia y los síntomas habrían sido inespecíficos (malestar abdominal, fiebre, astenia) lo que habría dificultado su identificación por parte del médico no familiarizado con la hepatotoxicidad.<sup>26</sup>

### Escalas diagnósticas

Si bien un enfoque diagnóstico ordenado y secuencial como el que se ha comentado anteriormente es un primer paso necesario en la identificación de cualquier enfermedad hepática sospechosa de ser debida a fármacos, tal ejercicio a menudo resulta en una conclusión ambigua del tipo "podría ser". Diversos grupos han intentado sortear este problema desarrollando escalas diagnósticas para la evaluación de causalidad que proporcionen un enfoque diagnóstico homogéneo y, usualmente, una categoría de probabilidad basada en una puntuación numérica. Las cualidades que debe reunir una escala diagnóstica eficaz son: validez y reproducibilidad. Validez significa que el método es capaz de distinguir entre casos en los que el fármaco es responsable y casos no relacionados con medicamentos. La reproducibilidad asegura un resultado idéntico, con independencia de quién sea el evaluador. En la actualidad se utilizan 2 escalas o algoritmos diagnósticos para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad: la escala de CIOMS/RUCAM,<sup>27</sup> y la escala de María y Victorino,<sup>28</sup> también denominada escala diagnóstica clínica (CDS). Ambas escalas proporcionan un sistema de puntuación para 6 apartados en la estrategia de decisión. Las respuestas corresponden a valores ponderados que se suman para proporcionar una puntuación total. Dichas puntuaciones son trasladadas a categorías de sospecha (**Tabla 3**). La primera ha demostrado en un estudio una mayor consistencia con el juicio hecho por clínicos.<sup>29</sup>

, aunque su reproducibilidad entre expertos también ha sido puesta en entredicho en un estudio reciente<sup>30</sup>. El mayor inconveniente de la escala de CIOMS/RUCAM es su complejidad, que la hace difícil de aplicar en la práctica clínica diaria. Recientemente, una escala general, la escala de Naranjo,<sup>31</sup> mucho más simple y por tanto atractiva para su empleo rutinario en sospechas de hepatotoxicidad (**Tabla 4**), ha sido comparada con la escala estándar de CIOMS/RUCAM, encontrándose un grado de acuerdo muy bajo con ésta y una reproducibilidad muy escasa entre observadores.<sup>32</sup>

## Tratamiento

La principal medida terapéutica (que debe tomarse, por otra parte en cualquier enfermedad hepática en evaluación) es la inmediata supresión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial ya que una vez iniciada la ictericia, la continuación del fármaco responsable de la hepatotoxicidad podría determinar una evolución desfavorable e incluso fulminante.<sup>22, 24</sup> Deben tratarse las complicaciones de la enfermedad hepática grave como la ascitis y encefalopatía y remitir al paciente a un centro de transplante si el INR es > 1.5 y/o existe encefalopatía. La N-acetil cisteína actúa como antídoto en la intoxicación por paracetamol reponiendo las reservas hepáticas de GSH agotadas. Debe administrarse durante las primeras 24 horas (preferiblemente antes de que hayan transcurrido 8) tras la ingestión, ya que la mortalidad se incrementa sustancialmente a partir de éste momento. La N-acetil cisteína ha mostrado una cierta eficacia también en reducir la necesidad de transplante en la insuficiencia hepática aguda no relacionada con intoxicación por paracetamol, de origen variado (incluyendo hepatitis tóxica idiosincrásica), a condición de que se administre en los grados iniciales de encefalopatía.<sup>33</sup> En un estudio controlado, en niños con hepatotoxicidad por ácido valpróico, la L-carnitina aumentó la supervivencia de forma significativa frente al tratamiento de soporte convencional, (48% vs 10%; p<.001).<sup>34</sup> En estudios no controlados se han utilizado con aparente beneficio, corticoides cuando la hepatotoxicidad ocurre en el contexto de un síndrome general de hipersensibilidad,<sup>35</sup> y ácido ursodeoxicólico en casos de ductopenia y colestasis tóxica prolongadas.<sup>36</sup>

## Bibliografía

1. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, et al. "Herbal" does not mean "innocuous": 10 cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife® products. *J Hepatol* 2007; **47**: 521–26
2. Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury network (DILIN). *Hepatology* 2004; **40**:773.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al.. Drug- Induced Liver Injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; **129**:512-521.
4. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P et al.: HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; **41**: 816-819.
5. Sgro C, Clinard F, Ouazir K et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002; **36**: 451-455.
6. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of New-Onset Jaundice: How Often Is It Caused by Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in The United States? *Am J Gastroenterol* 2007; **102**:558–562
7. . Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61**:135-43.
8. Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky MD, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; **135**:1924-1934.
9. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N: Relationship Between Daily Dose of Oral Medications and Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Search for Signals. *Hepatology* 2008; **47**: 2003-2009.
10. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; **349**:474-485.
11. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Reviews Drug Discov*. 2005; **4**: 489-499.
12. Daly AK, Aithal GP, Leathart JBS, Swainsbury RA Dang TS, Day CP. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology* 2007; **132**: 272-81.
13. Pachkoria K, Lucena MI, Crespo E et al.: Analysis of IL-10, IL-4 and TNF- $\alpha$  polymorphisms in drug-induced liver injury (DILI) and its outcome. *J Hepatol* 2008; **49**: 107-114.
14. Boelsterli UA, Lim PL: Mitochondrial abnormalities. A link to idiosyncratic drug hepatotoxicity? *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; **220**: 92-107.
15. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C et al.: Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes as susceptibility factor for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Hepatology* 2008; **48**: 588-596
16. Andrade RJ, Robles M, Ulzurru E, Lucena MI. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics* 2009; in press.
17. Andrade RJ, Salmerón J, Lucena MI. Drug hepatotoxicity. In Reddy KJ, Faust T (eds). *The Clinician's Guide to Liver Disease*. SLACK Inc, New Jersey 2006: 321-343.
18. Bénichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990; **11**:272-6.
19. Navarro V. Hepatic adverse event nomenclature document [on line]. Available from URL:[http://www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/Vic\\_Navarro.ppt](http://www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/Vic_Navarro.ppt) [Accessed 2007, August 21]
20. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; **42**: 481-489.
21. 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**: 2001-2009
22. Zimmerman HJ: *Hepatotoxicity. The adverse effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver* (2<sup>nd</sup> edn). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
23. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**:1411-21..
24. 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**: 1581-1588.
25. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; **3**: 329-344.
26. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-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.
27. Danan G, Bénichou 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**: 323-1330.
28. Maria V, Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997; **26**: 664-669.
29. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez C, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001; **33**:123-130.
30. Rochon J, Protiva P, Seeff LB et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; **48**: 1175-83.



31. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.
32. Garcia-Cortés M, Pachkoria K, Lucena MI, et al. Comparison of two clinical scales in the causality assesment of drug induced liver disease. J Hepatol 2006; 44(suppl2): S253.
33. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Nonacetaminophen Acute Liver Failure. Gastroenterology 2009; Jun 12. [Epub ahead of print]
34. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate induced hepatotoxicity. Neurology 2001; 56:1405-9
35. Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, Govindarajan S, Alpert E. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. Dig Dis Sci 1991; 36:1223-8
36. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. Gastroenterology 1996; 111:716-9.

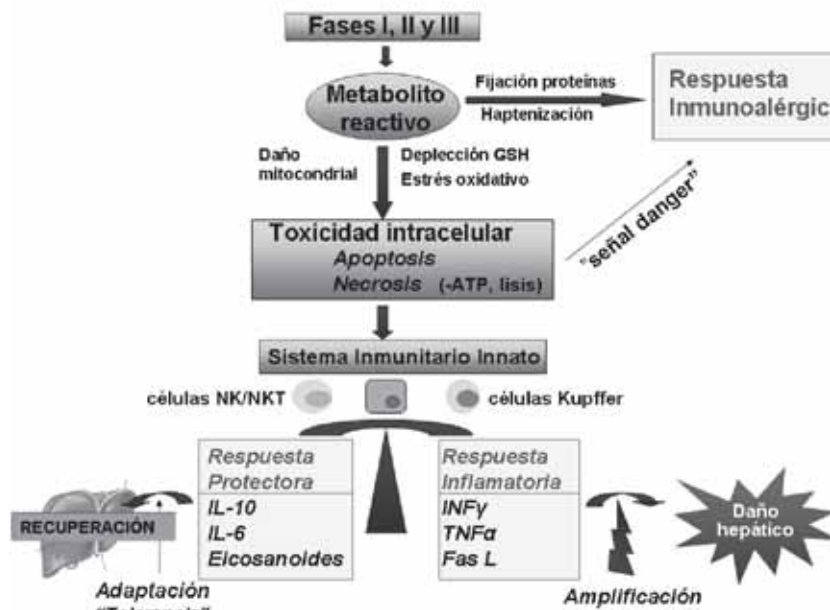


Figura 1. Vías de lesión hepática tóxica y respuesta adaptativa

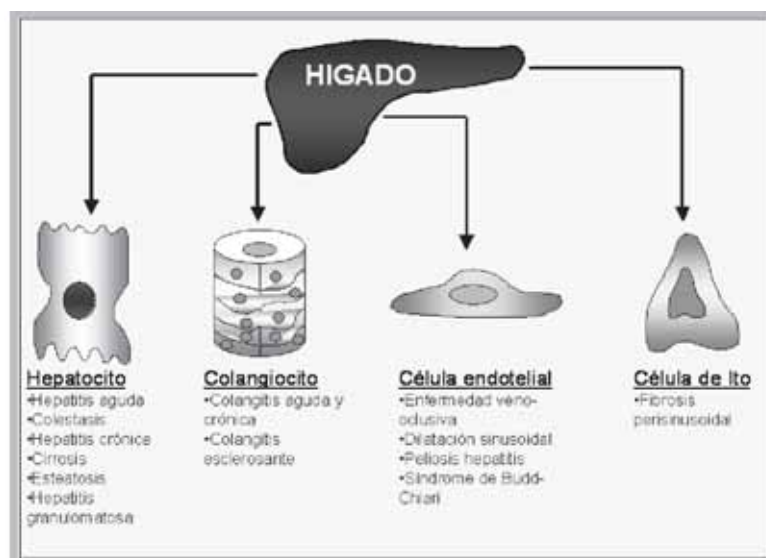


Figura 2. Células diana del efecto tóxico de los fármacos y síndromes resultantes

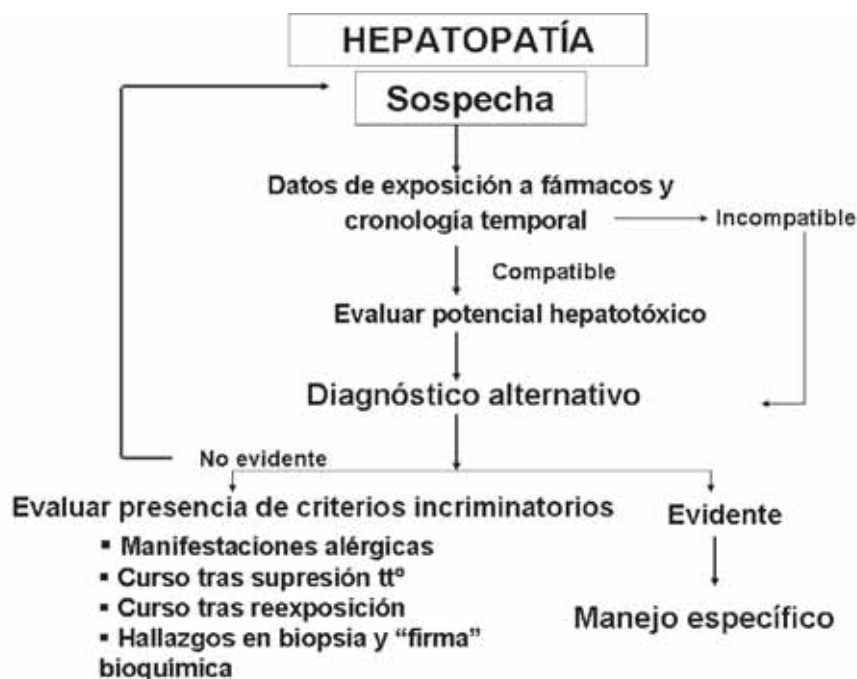


Figura 3. Algoritmo diagnóstico ordenado de una sospecha de hepatotoxicidad.

Tabla 1.

Clasificación del daño hepático según criterios de la Conferencia Internacional de Consenso auspiciada por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 1990)<sup>16</sup> y recientemente modificada por el comité FDA Drug Hepatotoxicity (2005).<sup>17</sup>

- ❑ **Daño hepático: Aumento > 3N ALT**  
ó aumento > 2N AST, FA y BT.
- ❑ **Daño hepatocelular: Aumento > 3N ALT**  
y si  $R \geq 5$ .
- ❑ **Daño hepático colestásico: Aumento > 2N FAS**  
y si  $R \leq 2$ .
- ❑ **Daño hepático mixto: Aumento > 3N ALT y > 2N FAS**  
y  $R$  es  $> 2$  y  $< 5$ .

N: Límite superior del valor normal.

BT: Bilirrubina total. ALT: Alanina-aminotransferasa.

AST: Aspartatoaminotransferasa. FA: Fosfatasa Alcalina.

R: Relación N ALT /N FA.

Tabla 2 . Expresión clínica-patológica de la hepatotoxicidad por fármacos.

<b>Características Clínico- Patológicas</b>	<b>Daño Agudo</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Evolución crónica</b>	<b>Fármacos</b>
Necrosis Hepatocelular	Focal	<i>Flutamida</i>	Hepatitis crónica activa	<i>Bentazepam</i>
	En puente	<i>Ebrotidina</i>	Fibrosis y cirrosis	<i>Metotrexate</i>
	Canalicular	<i>Disulfiram</i>		<i>Ebrotidina</i>
Colestasis	Canalicular	<i>Estrógenos</i>	Síndrome de desaparición de los conductos bilíares Colangitis esclerosante	<i>Amoxicilina- clavulánico</i>
	Hepatocanalicular	<i>Amoxicilina- clavulánico</i>		<i>Clorpromazina</i>
	Ductular			
Esteatosis	Microvesicular	<i>Valproico</i> <i>Nucleósidos</i> <i>Inhibidores</i> <i>Transcriptasa</i> <i>Inversa</i> <i>Tetraciclinas</i>	Esteatohepatitis no alcohólica	<i>Amiodarona</i> <i>Tamoxifeno</i>
	Macrovesicular			
Fosfolipidosis		<i>Amiodarona</i>		
Hepatitis granulomatosa		<i>Alopurinol</i> <i>Carbamazepina</i> <i>Sulfonamidas</i> <i>Amoxicilina- clavulánico</i> <i>Fenitoína</i>		
Lesiones vasculares			Síndrome de Budd-Chiari	<i>Contraceptivos orales</i>
			Peliosis hepática	<i>Esteroides</i> <i>Anabolizantes</i>
			Fibrosis perisinusoidal	<i>Contraceptivos orales</i> <i>vitamina A</i>
			Enfermedad veno-oclusiva	<i>Busulfan</i> <i>Ciclofosfamida</i>
Tumores			Adenomas	<i>Contraceptivos orales</i>
			Angiosarcoma Colangio carcinoma	<i>Esteroides</i> <i>anabolizantes</i>
			Hepatocarcinoma	<i>Danazol</i>

Tabla 3. Criterios y puntuaciones para los apartados individuales de las escalas diagnósticas de CIOMS<sup>27</sup> y M & V.<sup>28</sup>

CIOMS		M & V	
Criterios	Puntuación	Criterios	Puntuación
<b>Criterios cronológicos</b>		<b>Criterios cronológicos</b>	
Desde inicio ttº hasta comienzo evento	+2 a +1	Desde inicio ttº hasta comienzo evento	+1 a +3
Desde retirada del fármaco hasta comienzo evento	+1 a 0	Desde retirada del fármaco hasta comienzo evento	-3 a +3
Curso de la reacción	-2 a +3	Curso de la reacción	0 a +3
<b>Factores de riesgo</b>		<b>Exclusión de causas alternativas</b>	
Edad (> 55 años)	+1 a 0		-3 a +3
Alcohol	+1 a 0	<b>Manifestaciones extrahepáticas</b>	
			0 a +3
<b>Tratamiento concomitante</b>		<b>Datos en la literatura</b>	
	-3 a 0		-3 a +2
<b>Exclusión de causas alternativas</b>		<b>Re-exposición</b>	
	-3 a +2		0 a +3
<b>Datos en la literatura</b>			
	0 a +2		
<b>Re-exposición</b>			
	-2 a +3		

Con CIOMS la puntuación total puede ser clasificada en 5 categorías: ≤ 0, excluido; 1-2, improbable; 3-5, posible; 6-8, probable; > 8 altamente probable o definido.

Con M & V las categorías de probabilidad son: > 17, definido; 14-17, probable; 10-13, posible; 6-9, dudoso; < 6, excluido.

Tabla 4. Escala de probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo et al.<sup>31</sup>

CUESTIONES	SÍ	NO	DESCONOCIDO
1. ¿ Ha sido comunicada en la literatura esta reacción?	+1	0	0
2. ¿ Apareció la reacción tras administrar el fármaco?	+2	-1	0
3. ¿ Mejoró la reacción tras suspender el fármaco o administrar el antídoto específico?	+1	0	0
4. ¿ Reapareció la reacción tras readministrar el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿ Existen otras causas que pudieran haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿ Reapareció la reacción tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿ Se detectó el fármaco en sangre o fluidos a concentración tóxica conocida?	+1	0	0
8. ¿ Fue la reacción más severa al aumentar la dosis, o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿ Ha tenido el paciente una reacción similar en una exposición previa al mismo o similar fármaco?	+1	0	0
10. ¿ Fue la reacción adversa confirmada por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

Categorías de probabilidad: Definitiva: > o igual que 9; probable: 5-8; posible: 1-4; dudosa: < o igual que 0.

## DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA.

Ángela Puente Sánchez.

Javier Crespo.

Servicio Aparato Digestivo.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Santander.

El término de hepatopatía alcohólica incluye un espectro de enfermedades hepáticas que oscila desde el hígado graso hasta la hepatitis alcohólica aguda y la cirrosis hepática.

El consumo excesivo de alcohol es un problema de salud pública mundial, siendo la tercera causa prevenible de muerte en los Estados Unidos; conlleva una disminución de la esperanza de vida de al menos 30 años (1). El alcoholismo está relacionado no sólo con enfermedades hepáticas sino también con problemas sociales, accidentes laborales, de tráfico, violencia social y doméstica.

### DIAGNÓSTICO DE ALCOHOLISMO

Existen criterios formales en el diagnóstico de alcoholismo, reconocidos por varias organizaciones y sociedades internacionales (2). Entre ellos destacan el MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), que contiene 25 preguntas aunque es poco útil como elemento de cribado, el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), que combina 10 preguntas relacionadas con la experiencia personal en el consumo de alcohol. Es un test diseñado para el diagnóstico de los problemas de consumo de alcohol recientes y no diferencia en función del sexo y la raza.(3). Sin embargo, su gran extensión lo inhabilita para la práctica diaria, por lo que se diseñó el denominado AUDIT –C, que consta de tres preguntas básicas:

- ¿Con qué frecuencia ha tomado bebidas alcohólicas en el último año).
- ¿Cuántas copas se tomaba un día corriente en el último año?
- ¿Cuántas veces ha consumido más de 6 bebidas alcohólicas al día en el último año?

Este cuestionario es válido para personas de raza blanca, afroamericanos y para la población hispana de los Estados Unidos. El cuestionario más ampliamente utilizado e incorporado en la práctica clínica rutinaria, es el llamado CAGE que consta de 4 preguntas clave (4):

- ¿Ha sentido usted la necesidad de dejar de beber?
- ¿Se ha sentido molesto por las críticas acerca de su forma de beber?
- ¿Se ha sentido culpable por su consumo de alcohol?
- ¿Ha consumido usted alguna bebida alcohólica al abrir los ojos al levantarse, bien para calmar los nervios o para librarse de una resaca?

El valor predictivo de este cuestionario depende de la prevalencia del alcoholismo en la población de referencia (5). Su principal ventaja reside en su brevedad, pero no distingue entre el consumo actual y el pasado y no diferencia a las poblaciones de mayor riesgo de daño hepático como las mujeres así como a los grandes consumidores de etanol.

Se considera que es necesario el consumo de al menos 40-80 gr. de etanol en hombres y de 20-40 gr. en mujeres, durante al menos 10 ó 15 años para producir daño hepático (6, 7). El cálculo de los gramos de etanol se establece con las siguientes fórmulas, dependiendo se el dato de que disponemos sea la graduación o bien los mililitros de alcohol:

- Gramos de alcohol: graduación alcohólica x cantidad de la bebida consumida (ml) x 0,8 g/ml x 1/100.
- Gramos de alcohol: ml de bebida alcohólica x 0,8 g/ ml.

### ENFERMEDADES HEPATICAS PRODUCIDAS POR EL ALCOHOL

El daño hepático producido por el alcohol depende de la cantidad consumida; sin embargo, solo desarrollan cirrosis hepática una pequeña proporción de los grandes consumidores de alcohol. El riesgo de cirrosis aumenta con el consumo de más de 30 gr de etanol diario (prevalencia del 1%) pero dicho aumento es exponencial cuando se trata de más de 120 gr (5,7%) (1). Los efectos del alcohol sobre el hígado dependen de muchos factores como la edad, sexo, infecciones virales concomitantes.

Las tres entidades básicas hepáticas producidas por el consumo de alcohol son: el hígado graso (se resuelve con la abstinencia, si bien predispone a la fibrosis y la cirrosis), la hepatitis aguda alcohólica y la cirrosis alcohólica.

En el año 1998 la Asociación Americana de Gastroenterología publicó los criterios diagnósticos de la Hepatopatía Alcohólica (8):

- a) Todos los pacientes deben ser examinados para la enfermedad hepática alcohólica. Se debe realizar una historia clínica detallada y el cuestionario CAGE es un método de cribado útil para el abuso de alcohol o de dependencia.
- b) Debe realizarse un examen físico detallado, en busca de signos de enfermedad hepática y los datos de gravedad.
- c) Debe extraerse un perfil analítico completo que incluya albúmina, AST, ALT, bilirrubina, recuento sanguíneo completo, actividad de protrombina o INR para apoyar el diagnóstico y evaluar su gravedad ya que los hallazgos físicos pueden ser inexistentes o mínimos en pacientes con enfermedad hepática alcohólica.
- d) Al evaluar al paciente, el clínico debe recordar que el umbral de dosis tóxica de alcohol no es absoluta. Las elevaciones de ALT sérica pueden desarrollarse en dosis más bajas, especialmente en mujeres y en pacientes con hepatitis C.
- e) Puede ser necesaria la realización de una biopsia hepática en pacientes con sospecha de enfermedad hepática alcohólica, cuando el diagnóstico no es claro debido a las características atípicas o enfermedades concomitantes.

#### **DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AGUDA ALCOHOLICA.**

La hepatitis aguda alcohólica es una enfermedad colestática del hígado que ocurre en el contexto de un consumo crónico de alcohol, pudiendo alcanzar una mortalidad del 30-50% a los 28 días (9). La edad típica de presentación son los 40-60 años. Las razones de por qué solo una pequeña proporción de los grandes consumidores de alcohol desarrolla hepatitis alcohólica es desconocida, si bien se sabe que determinados factores ambientales como el sexo femenino, la población hispana, el consumo de varios tipos de alcohol, desnutrición, obesidad y polimorfismos genéticos influyen en el desarrollo y la evolución de la misma.

El paciente típico refiere un consumo de al menos 100gr de etanol al día durante al menos 15 años. No es extraño encontrarnos con un periodo de abstinencia de varias semanas previas al ingreso hospitalario, sin embargo, ante una abstinencia mayor de 3 meses deberíamos pensar en otras causas de hepatitis aguda que actúen de forma concomitante o independiente.

El diagnóstico de hepatitis alcohólica aguda se basa en tres aspectos: anamnesis detallada, exploración física y datos analíticos.

Como hemos dicho con anterioridad es fundamental un interrogatorio dirigido, tanto al paciente como a sus familiares acerca del consumo de alcohol (cuestionario CAGE) (5) los patrones de conducta, hábitos alimenticios, situación laboral y familiar.

Los síntomas típicos son la ictericia de rápida aparición, febrícula, ascitis, pérdida de masa muscular, hematemesis, alteraciones del comportamiento, mal estar general. Es decir, puede estar acompañada de cualquiera de las complicaciones típicas de una cirrosis hepática, ya que bien puede ser una manifestación más de una cirrosis ya conocida o bien ser el debut de la misma.

La exploración física destacará, la ictericia cutáneo mucosa, desnutrición, taquicardia, hipoperfusión periférica, ascitis y un gran número de pacientes presentan datos de encefalopatía hepática (9). Signos de hepatopatía crónica como las arañas vasculares, la hipertrofia parotídea, la ginecomastia y el eritema palmar. La hepatomegalia blanda y dolorosa es frecuente y en ocasiones puede ser audible un soplo en el cuadrante superior derecho abdominal como consecuencia del aumento de flujo en la arteria hepática.

Los exámenes de laboratorio mostrarán un aumento de más del doble en los niveles de AST, pero suelen superar las 300 UI/ml, mientras que los niveles de ALT, suelen ser menores, siendo el cociente AST/ALT >2. La razón de esta disparidad de valores de transaminasas radica en que existe una deficiencia en el piridoxil-6 –fosfato en los alcohólicos, el cual actúa como cofactor de la actividad enzimática de la ALT, además existe un aumento del aspartato mitocondrial hepático (10). Hay que tener en cuenta que en las hepatitis isquémicas o en la hepatitis secundaria al consumo de paracetamol puede aparecer una relación AST>ALT, por lo que otros factores aparte de la deficiencia en piridoxil-fosfato deshidrogenasa, parecen influir en la patogenia de este aumento. Existe un estudio clásico publicado en Hepatology en el año 1984 (11) en el cual se determinaron por métodos inmunológicos las dos isoformas de la AST total: cAST que supone el 20 % del total, como forma soluble y mAST, mitocondrial, que representa el 80%. Estos valores los analizaron en pacientes alcohólicos (diagnosticados o no de enfermedad hepática alcohólica) y en controles

sanos. Su conclusión es que los pacientes alcohólicos presentan una elevación del cociente mAST / tAST, con una sensibilidad cercana al 100%, presenten o no enfermedad hepática subyacente, por lo que sería un método más sensible que los niveles de  $\delta$ -glutamyl-transpeptidasa y la glutamato deshidrogenasa para la detección de pacientes consumidores de alcohol y del daño hepático, incluso en aquellos pacientes en los que los valores totales de las transaminasas fueran normales

La bilirrubina total esta elevada, en muchas ocasiones por encima de los 15 mg/dl, aparece hiponatremia, hipoalbuminemia y el INR (International normalized ratio) está elevado. El recuento hematológico está frecuentemente alterado, con aumento de la serie blanca (>15.000 /mm<sup>3</sup> leucocitos) con predominio de los neutrófilos lo cual está en íntima relación con la gravedad de cuadro (predominio de un infiltrado neutrofilico en la biopsia hepática), anemia macrocítica (debido a un estado nutricional deficiente, déficit de folato o cobalamina, toxicidad de alcohol o depósito de lípidos en la membrana de los glóbulos rojos), trombopenia bien primaria (por toxicidad directa del alcohol, que suele ser de corta duración y desaparece al eliminar el tóxico) o secundaria a hipertensión portal e hiper- esplenismo. La presencia de un deterioro de la función renal es un signo onmioso y debemos sospechar siempre la posibilidad de síndrome hepatorenal.

El síndrome hepatorenal se define como la insuficiencia renal aguda que ocurre en pacientes en enfermedad hepática severa (ya sea cirrosis o una hepatitis aguda) en ausencia de otra causa que lo justifique. La patogenia de la enfermedad se basa en el efecto de la vasodilatación esplácnica, la disminución de la resistencias periféricas, el aumento del gasto cardiaco y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona que condicione una disminución del flujo renal y provoque la denominada "insuficiencia renal funcional" (12,13,14,15). Para el diagnóstico del síndrome hepatorenal se deben cumplir los siguientes criterios: a) La enfermedad hepática crónica o aguda con insuficiencia hepática avanzada y la hipertensión portal. b) Una concentración plasmática de creatinina superior a 1,5 mg / dL (133 mmol / L), que progresa en días o semanas. c) La ausencia de cualquier otra causa aparente de la enfermedad renal, incluyendo el shock, la infección bacteriana, el tratamiento actual o reciente de fármacos nefrotóxicos y la ausencia de pruebas ecográficas de la obstrucción o enfermedad renal parenquimatosa. d) La excreción de hematíes en orina menor de 50 células por campo y la excreción de proteínas inferior a 500 mg / día. e) La falta de mejora en la función renal después de la expansión de volumen con albúmina intravenosa (1 g / kg de peso corporal por día hasta 100 g / día) durante al menos dos días y la retirada de los diuréticos.

Existen dos tipos. Síndrome hepatorenal tipo I, el más grave, como un descenso del 50 por ciento de reducción del aclaramiento de creatinina a un valor inferior a 20 ml / min en menos de un período de dos semanas o, al menos, un incremento del doble de la creatinina sérica a un nivel superior a 2,5 mg / dL (221 mmol / L). Estos pacientes pueden ser clasificados en el momento del diagnóstico como oligúricos si la oliguria se define como menos de 500 ml de orina por día, o no oligúricos, si se define como menos de 400 días por ml. El Síndrome hepatorenal tipo II se define como la insuficiencia renal menos grave que la observada con la enfermedad de tipo I, un curso más progresivo y se presenta habitualmente con ascitis refractaria a tratamiento diurético.

La hipertrigliceridemia junto a anemia hemolítica e ictericia nos debe hacer sospechar el Síndrome de Zieve. (16, 17).

Analíticamente puede detectarse el consumo de alcohol a través de dos parámetros analíticos. La transferrina deficiente de carbohidratos (CDT) que presenta una sensibilidad del 70% para el consumo de alcohol, encontrándonos con falsos positivos en la sepsis, anorexia nerviosa y en afecciones respiratorias. El glucurónido de etilo (ETG), se forma por la conjugación del etanol a glucurónido y puede detectarse en los fluidos corporales hasta 80 horas tras el consumo de alcohol. Tiene una sensibilidad del 80-90 % pero no se usa en la práctica clínica habitual (18, 19).

En el año 2006 apareció publicado en la revista Gastroenterology un modelo predictivo para el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica frente a la esteatohepatitis aguda no alcohólica (ESNHA) en paciente con historia de consumo de alcohol. Dicho modelo se basaba en cuatro variables: volumen corpuscular medio, cociente AST/ALT, índice de masa muscular y sexo. El resultado mayor de 1 favorecía a la enfermedad hepática por alcohol, mientras que el valor menor de 1 a la ESNHA (20).

La biopsia hepática no es necesaria para hacer el diagnóstico de hepatitis aguda alcohólica pero si para confirmar en caso de duda, de excluir otras causas de enfermedades hepáticas así como para evaluar el daño hepático. En caso de realizarse, ésta debe llevarse a cabo por vía transyugular, ya que esta vía presenta un menor riesgo hemorrágico, que la biopsia percutánea. El estudio microscópico del hígado revelaría, hepatocitos balonizados con cuerpos de inclusión eosinófilos (Cuerpos de Mallory), con un infiltrado neutrofilico. La fibrosis sinusoidal es una de las lesiones más características, mientras que la fibrosis perivenular, periportal y cirrosis son características típicas de la fibrosis alcohólica, que puede coexistir con la hepatitis aguda alcohólica (21).

Las pruebas de imagen (ECO, TAC, RNM) son en general de poca utilidad en el diagnóstico de la hepatitis aguda alcohólica pero nos pueden ayudar a la exclusión de otras causas (vasculares, infecciosas, biliares o tumorales). Existen varios casos publicados de imágenes pseudotumorales del parénquima hepático en pacientes con una hepatitis aguda alcohólica, en forma de imágenes hipervasculares que recuerden al hepatocarcinoma (22) o bien áreas hipoatenuadas (23). El fibroscan es de gran utilidad para la

valoración de la fibrosis hepática. La aparición de nuevos marcadores no invasivos como el Hepascore y el Fibrometer A, no aportan ventajas sobre el anterior para el diagnóstico de fibrosis no cirrosis hepática alcohólica (24).

Por lo tanto, los puntos cardinales que nos deben llevar al diagnóstico son: cociente AST/ ALT >2 bilirrubina mayor de 5 mg /dl, elevación del INR, neutrofilia, ascitis e historia de consumo excesivo de alcohol. Será necesario descartar el resto de causas alteración de pruebas de función hepática, tanto virales (VHC, VHB. VIH), metabólicas (Enfermedad de Wilson y Déficit de alfa1-antriptripina), hepatitis autoinmune, abscesos piogénicos del hígado, colangitis ascendente, hepatocarcinoma como esteatohepatitis no alcohólica.

Tras semanas de abstinencia la ictericia y la fiebre pueden resolverse pero la ascitis y la encefalopatía pueden persistir meses. De hecho en muchas ocasiones el desarrollo de la hepatitis aguda alcohólica puede ser el debut de una cirrosis hepática ya establecida (1).

Por último, es importante destacar que el daño hepático agudo producido por el alcohol puede desembocar en una insuficiencia hepática aguda y un fallo hepático fulminante, con los condicionantes que esta situación plantea ante un posible trasplante hepático.

### INDICES PRONÓSTICOS.

Como hemos dicho con anterioridad, la hepatitis aguda alcohólica es una entidad con una mortalidad a corto plazo muy elevada, por lo que desde hace tiempo se ha intentado desarrollar un índice pronóstico que valore tanto la mortalidad y severidad de la hepatitis como la necesidad de inicio o no de tratamiento. Dentro de los índices pronósticos para la hepatitis aguda alcohólica destacaremos 5: Maddrey, Model for End- Stage Liver Disease, Glasgow, Lille y ABIC.

a)Índice de Maddrey: apareció con el objetivo de dividir en dos grupos a los pacientes en función de ser subsidiarios o no a inicio de tratamiento específico. Se calcula como  $[4,6 \times (\text{tiempo de protombina del paciente-tiempo de protombina control en segundos})] + \text{bilirrubina mg/ dl}$ . Un valor por encima de 32, indica severidad de la hepatitis (mortalidad del 50%) y recomienda el inicio de tratamiento con corticosteroides (25).

b)Índice de Glasgow: nació en el año 2005 tras un análisis de regresión en una larga cohorte de pacientes ingresados por una hepatitis aguda alcohólica e identificando las variables relacionadas con su supervivencia a los 28 y los 84 días de su ingreso hospitalario. Se fundamenta en las siguientes variables: edad, recuento de glóbulos blancos, urea, bilirrubina y tiempo de protrombina. Sobre un recuento total de 12, aquellos pacientes con un valor mayor de 9 serían subsidiarios a tratamiento con corticoides. Las puntuaciones son las siguientes (26):

	<b>EDAD</b> (años)	<b>LEUCOCITOS</b> (Litro)	<b>UREA</b> (mmol/l)	<b>BILIRRUBINA</b> (mg/dl)	<b>TIEMPO DE PROTOMBINA</b> (seg)
<b>1</b>	< 50	<15 x 10 <sup>9</sup>	<5	<7,3	<1,5
<b>2</b>	≥ 50	≥15 x 10 <sup>9</sup>	≥ 5	7,3 - 14,6	1,5 - 2
<b>3</b>	—	—	—	14,6	>2



c) Model for End- Stage Liver Disease: este factor pronóstico fue diseñado, en un primer momento para determinar la mortalidad de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Se define como  $9,57 \times \log \text{ creatinina ( mg/dl) } + 3,78 \times \log \text{ bilirrubina ( mg / dl) } + 11,20 \times \log \text{ INR } + 6,43$ . En el año 2005 la revista *Hepatology* publicó un estudio de la Clínica Mayo donde se examinó la habilidad del MELD en predecir la mortalidad de pacientes con hepatitis aguda alcohólica a los 30 y los 90 días. Para ello realizaron un estudio retrospectivo comparando la predicción de mortalidad del Índice de Maddrey y el MELD. Los resultados demostraron que un valor de MELD mayor de 21 se traduce en una mortalidad el 20 % a los 90 días con una sensibilidad y especificidad del 75% (27, 28).

d) Escala Lille: Apareció en el año 2007 con el objetivo de identificar precozmente a aquellos pacientes no respondedores al tratamiento con corticoides. Para ellos se utilizaron seis variables reproductibles con una gran sensibilidad y especificidad para la predicción de mortalidad a los 6 meses. La fórmula calculada al séptimo día de inicio de tratamiento con corticoides es:  $3,19 - 0,101 \times (\text{ edad en años} ) + 0,147 \times (\text{ albúmina en día 0 en gr/ l} ) + 0,0165 \times (\text{ evolución de bilirrubina en } \mu\text{M} ) - 0,206 (\text{ insuficiencia renal, con valor de 1 si presente y 0 si ausente} ) - 0,0065 \times (\text{ bilirrubina en día 0 en } \mu\text{M/ l} ) - 0,0096 \times (\text{ tiempo de protombina en segundos} )$ . Si utilizamos el INR en vez del tiempo de protombina la fórmula sería la misma. En aquellos pacientes con un índice de Lille mayor o igual de 0,45, la probabilidad de muerte a los 6 meses es del 76 %. El objetivo de esta escala no es substituir a los índices previamente descritos si no intentar determinar aquellos pacientes no respondedores y servir de estímulo para la investigación de nuevas terapias (29).

e) La escala ABIC: es una nueva herramienta desarrollada por el Hospital Clínico de Barcelona que tiene como objetivo estratificar el riesgo de muerte a los 90 días y al año del diagnóstico de la hepatitis aguda alcohólica. En el estudio publicado en *American Journal of Gastroenterology* en 2008 (31), sobre una base de 103 pacientes diagnosticados de hepatitis aguda alcohólica mediante biopsia hepática, compararon de forma prospectiva su nueva escala con los índices hasta ahora conocidos (Índice de Maddrey, el modelo Lille, MELD). La fórmula es la siguiente:  $(\text{ edad } \times 0,01) + (\text{ bilirrubina sérica } \times 0,08) + (\text{ creatinina sérica } \times 0,3) + (\text{ INR } \times 0,8)$ . Los puntos de corte de 6,71 y 9 identifican a los pacientes con riesgo bajo, moderado y alto de muerte a los 90 días (probabilidad de supervivencia del 100%, 70 % y 25 % respectivamente). Al año, la probabilidad de supervivencia en estos pacientes es del 97,1 %, 64,3% y 33,3%. Además en este estudio se refleja también la necesidad o no de tratamiento suplementario en función del valor resultante. De forma que aquellos con un valor menor de 6,71 pudieran tratarse con soporte nutricional y psicológico, los pacientes con grado intermedio debieran ser tratados con corticoides y pentoxifilina y por últimos en aquellos de pronóstico infausto debería ser prevenida la insuficiencia renal, la encefalopatía hepática y e instaurarse profilaxis antibiótica. En este estudio, dicho modelo se mostraba mejor predictor de mortalidad a corto y largo plazo que el Índice de Maddrey ( el 29% de los pacientes con I. Maddrey < 32, morían a los 90 días y presentaban un ABIC > 6,71), que el MELD , y que el índice de Lille, tanto a los 7 días como a los 6 meses.

A parte de estas escalas ya descritas, existen otros factores que predicen la mortalidad en estos pacientes como el aumento de la hipertensión portal. Como sabemos, la fisiopatología de la HTP se basa en un aumento de la resistencia vascular periférica en el territorio portal tanto por factores intrínsecos a la enfermedad hepática como a efectos dinámicos (células estrelladas y miofibroblastos).

En los pacientes con hepatitis aguda alcohólica aparece un aumento de la presión venosa si la comparamos con cirrosis de etiología viral o alcohólica. El por qué de este aumento parece estar relacionado con factores funcionales y con el factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ). Estos aspectos fueron analizados en 2007, por un grupo español, concluyendo que el valor de la presión venosa hepática actúa como factor de riesgo independiente de mortalidad a corto plazo, de forma que aquellos pacientes con un valor menor de 22 mmHG presentan una mortalidad del 13% frente al 66% de aquellos con valor superior (31).

El pronóstico de estos pacientes radica, por supuesto en el desarrollo de terapéuticas que incidan directamente en las bases patogénicas de la enfermedad (papel del TNF $\alpha$ , endotoxinas, stress oxidativo, ) y el control de las complicaciones propias de la enfermedad hepática avanzada como el sangrado digestivo, la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía hepática.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2758-69.
- 2- Saitz, R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005; 352:596.
- 3- Saunders, JB, Aasland, OG, Babor, TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993; 88:791.
- 4- Bradley, KA, Bush, KR, McDonnell, MB, et al. Screening for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *J Gen Intern Med* 1998; 13:379.
- 5- Mayfield, D, McLeod, G, Hall, P. The CAGE questionnaire: Validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131:1121.
- 6- U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) and U.S. Department of Agriculture (USDA). Nutrition and you Health: Dietary Guidelines for Americans. 4th ed. Bulletin No. 232. Washington, D.C., 1995.
- 7- Dufour, MC. What is moderate drinking? Defining "drinks" and drinking levels. *Alcohol Res Health* 1999; 23:5.
- 8- McCullough, AJ, O'Connor, JF. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2022.
- 9- Cohen SM, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 3-13.
- 10- Diehl, AM, Potter, J, Boitnott, J, et al. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86:632
- 11- Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1984; 4: 893-6.
- 12- Arroyo, V, Guevara M, Ginés, P. El síndrome hepatorenal en la cirrosis: la patogénesis y el tratamiento. *Gastroenterology* 2002; 122:1658.
- 13- Gines P, Arroyo, V. síndrome hepatorenal. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1833.
- 14- Wong, M, Blendis, L. nuevo reto de síndrome hepatorenal: Prevención y tratamiento. *Hepatology* 2001; 34:1242.
- 15- Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes, J. síndrome hepatorenal. *Lancet* 2003; 362:1819.
- 16- Zieve, L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med* 1958; 48: 471.
- 17- Piccini, J, Haldar, S, Jefferson, B. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University. Zieve syndrome. *Am J Med* 2003; 115:729.
- 18- De Feo, TM, Fargion, S, Duca, L, et al. Carbohydrate deficient transferrin, a sensitive marker for chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron. *Hepatology* 1999; 29:658.
- 19- Zimmer, H, Schmitt, G, Aderjan, R. Preliminary immunochemical test for the determination of ethyl glucuronide in serum and urine: comparison of screening method results with gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2002; 26:11.
- 20- Thomas V, Harish K. Are we overestimating the risks of NASH? *Gastroenterology*. 2006; 130: 10156.
- 21- Macsween RN, Burt AD. Histologic spectrum of the alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 198-221-32.
- 22- Tenca A, Massironi S, Colli A, et al. "Pseudotumoral" hepatic pattern in acute alcoholic hepatitis: a case report. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4070-4.
- 23- Colli A, Massironi S, Faccioli P, Conte D. "Pseudotumoral" hepatic areas in acute alcoholic hepatitis: a computed tomography and histological study. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 831-6.
- 24- Sylvie Naveau, Guillaume Gaudé et al. Diagnostic and prognostic values of biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 49:97-105.
- 25- Maddrey, WC, Boitnott, JK, Bedine, MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193.
- 26- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, 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.
- 27- Kamath, PS, Wiesner, RH, Malinchoc, M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464.
- 28- Dunn W, Jamil Lh, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.
- 29- 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.
- 30- Dominguez M, Rincón D, Abralde JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2747-56.
- 31- Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 841-8.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHOLICA

Juan Caballeria

Unidad de Hepatología

Hospital Clínic. IDIBAPS.

CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Barcelona.

La hepatitis alcohólica (HA) es una enfermedad con un espectro clínico muy amplio, con una gravedad y, en consecuencia, una mortalidad tanto inmediata como a largo plazo muy variable. Por este motivo, una vez efectuado el diagnóstico y antes de instaurar un tratamiento, debe establecerse el pronóstico de la misma. Desde hace muchos años se han identificado una serie de factores de mal pronóstico como son la presencia de encefalopatía hepática, una bilirrubina sérica superior a 12 mg/dl, una tasa de protrombina inferior al 50% y, en menor medida, la ascitis, insuficiencia renal e infecciones bacterianas (1). Basados en algunos de estos parámetros se han confeccionado varios índices pronósticos para identificar a los pacientes con una hepatitis alcohólica grave en los que deben aplicarse tratamientos específicos (figura 1).

Tradicionalmente el índice que se ha utilizado para establecer el pronóstico de la HA es la función discriminante (FD) de Maddrey basado en la bilirrubina y tasa de protrombina:  $FD = 4,6 \times \text{tiempo de protrombina (segundos)} + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$ , siendo los pacientes con peor pronóstico aquellos con una FD superior a 93. Actualmente se utiliza preferentemente la FD modificada basada en los mismos parámetros:  $FDm = 4,6 \times [\text{tiempo protrombina paciente} - \text{tiempo protrombina control (segundos)}] + \text{bilirrubina (mg/dl)}$ , siendo los valores superiores a 32 los que se acompañan de una elevada mortalidad (2).

Recientemente se ha observado que existe una buena correlación entre la FD y el índice MELD, siendo este último también capaz de predecir la mortalidad a los 30 y 90 días del ingreso, siendo los pacientes con un MELD superior a 21 los que tienen una mayor mortalidad (3), aunque no todos los autores están de acuerdo en el punto de corte para establecer la gravedad. El índice de Glasgow (4) que se basa en 5 variables: edad, recuento de leucocitos, urea, protrombina y bilirrubina y el gradiente de presión venosa portal (5) son predictores de supervivencia, incluso mejores que la función discriminante de Maddrey. Por su parte el modelo de Lille basado en seis variables es capaz de identificar a los pacientes que no responden al tratamiento con corticoides y que tienen mayor riesgo de mortalidad (6).

Para la confección de todos estos índices no se han tenido en cuenta parámetros histológicos ni hemodinámicas. Por otra parte sólo clasifican a la hepatitis alcohólica entre grave y no grave. Recientemente hemos evaluado conjuntamente datos clínicos, analíticos, histológicos y hemodinámicas en pacientes con una hepatitis alcohólica diagnosticada por biopsia, con el fin de generar un nuevo índice capaz de estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de mortalidad a los 90 días y al año. Asimismo este índice ha sido validado en otra cohorte de pacientes. El análisis de los datos ha permitido establecer un índice basado en la edad, bilirrubina, creatinina sérica e INR (índice ABIC) que distingue a los pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo de mortalidad (7) (figura 2).

El tratamiento de la HA ha sido objeto de varias revisiones recientes (8,9). Los pacientes con una hepatitis alcohólica leve o moderada tienen un buen pronóstico, en general no requieren ingreso hospitalario y mejoran rápidamente con la abstinencia de alcohol y una dieta suficiente para cubrir sus necesidades nutricionales. En cambio, los pacientes con una hepatitis alcohólica grave requieren ingreso y atención hospitalaria (tabla 1). Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones la hepatitis alcohólica se desarrolla sobre una cirrosis.

### Abstinencia de alcohol

En la hepatitis alcohólica la persistencia de la ingesta de alcohol desempeña un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, condicionando el mantenimiento o progresión de las lesiones (10). Es importante iniciar el tratamiento de desintoxicación alcohólica en el momento del diagnóstico, lo que se efectúa habitualmente con dosis decrecientes de clometiazol. Con ello se previene, además, el síndrome de abstinencia. En cuanto las condiciones del paciente lo permitan es importante efectuar una consulta con los especialistas en el tratamiento de la dependencia alcohólica para que tenga un primer contacto con el paciente y sus familiares, efectúe una valoración pronóstica y proponga la pauta de deshabitación alcohólica a seguir una vez dado de alta.

El tratamiento de deshabitación comprende medidas psicológicas ya sean individuales o terapia de grupo y tratamientos farmacológicos como disulfiram, acamprosato y naltrexona. El disulfiram puede causar una hepatitis tóxica grave en pacientes con una enfermedad hepática alcohólica avanzada (11), mientras que los posibles efectos tóxicos del acamprosato y la naltrexona no han sido evaluados en estos pacientes. Un estudio reciente muestra que el baclofén, un agonista de los receptores beta del ácido gamma-aminobutírico favorece la abstinencia en pacientes con una cirrosis alcohólica y no tiene efectos secundarios (12). Debido a la frecuencia de las recaídas la duración del tratamiento de deshabitación debe durar por lo menos dos años.

## Medidas generales

En los pacientes con una hepatitis alcohólica grave es fundamental aplicar de manera precoz una serie de medidas generales que, por sí solas, pueden mejorar el pronóstico. Estos pacientes con frecuencia ingresan con signos de deshidratación y desnutrición. La rehidratación, la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y un aporte calórico suficiente son capaces de mejorar sensiblemente el estado general del enfermo. El aspecto de la nutrición es especialmente importante en estos pacientes de manera que la administración de suplementos nutricionales ha sido considerada como una medida terapéutica específica (13). Es crucial conseguir en estos pacientes un balance nitrogenado positivo. Si debido al estado del paciente y a la inapetencia que suelen presentar no se consigue un balance nitrogenado positivo con la dieta hay que administrar suplementos nutricionales y, si es necesario, una pauta de nutrición enteral o parenteral. Es conveniente la administración de preparados vitamínicos del complejo B (vitamina B1 750 mg/día, vitamina B6 750 mg/día, vitamina B12 1200 mg/día), ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg i.m./semana).

## Tratamiento de las complicaciones

Hay que tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática, encefalopatía, ascitis, hemorragia digestiva e insuficiencia renal, de acuerdo con las pautas establecidas en cada centro. Las infecciones son muy frecuentes en estos pacientes y una de las primeras causas de muerte, por lo que es importante su detección precoz para iniciar el tratamiento adecuado. La instauración de profilaxis antibiótica en la hepatitis alcohólica es un tema controvertido, aunque en estos momentos no se recomienda la administración sistemática de antibióticos en estos pacientes. En estos momentos está en marcha un estudio para evaluar la eficacia de la administración de antibióticos en los pacientes con una hepatitis alcohólica que presentan una disfunción de la actividad de los neutrófilos (14). Dada la importancia del papel de la endotoxina en la patogenia de la hepatitis alcohólica y la frecuencia y gravedad de las infecciones que presentan estos pacientes, es muy posible que en un futuro próximo se modifiquen las indicaciones de la administración de antibióticos, especialmente en los pacientes más graves.

## Tratamiento específico

### *Corticosteroides*

La utilización de corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica se basa en su acción antiinflamatoria, su efecto sobre el estado nutricional, su acción antifibrogénica y su capacidad para influir sobre los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia de la enfermedad. A pesar de que los resultados de los estudios y metaanálisis realizados han sido contradictorios, actualmente la administración de corticosteroides aún es el tratamiento recomendado en los pacientes con un factor discriminante superior a 93 o 32, según la versión de la fórmula utilizada, o un índice de MELD > 21 (15). Esta indicación es apoyada por el análisis conjunto de los tres estudios más recientes (16). La pauta propuesta es una dosis diaria de 40 mg de prednisona durante 4 semanas, seguidas de dosis decreciente durante otras dos semanas. La principal causa de muerte de los pacientes con HA tratados con corticoides tanto durante el ingreso hospitalario como las primeras semanas después del alta son las infecciones. Por este motivo, existen intentos para modificar la pauta de administración de corticoides, especialmente la duración del tratamiento. En este sentido, existen estudios que sugieren que en los pacientes en que la bilirrubina permanece inmodificada a los 7 días de tratamiento no mejora la supervivencia, mientras que en aquellos en que la bilirrubina disminuye más de un 25% a los 6-9 días de tratamiento mejora el pronóstico. Para decidir la discontinuación del tratamiento es útil aplicar el índice de Lille que incluye, aparte de los parámetros basales, la bilirrubina al séptimo día (6). Un índice de Lille superior a 0.45 se acompaña de una falta de respuesta y de una supervivencia a los 6 meses inferior al 25%. Otra forma de mejorar la eficacia de los corticoides sería tratar únicamente a los pacientes con un grado intermedio de gravedad de acuerdo con el índice ABIC. Los pacientes con un índice entre 6.71 y 9 serían los que más podrían beneficiarse del tratamiento con corticoides, mientras que en los pacientes más graves (índice ABIC superior a 9), podrían ensayarse otros tratamientos. Los corticosteroides no son aconsejables en los pacientes con HA que presentan una hemorragia digestiva, una infección, una pancreatitis o una insuficiencia renal aguda, por lo que no se conoce la eficacia del tratamiento en estas circunstancias. De todo lo anterior se deduce que los corticoides no son el tratamiento ideal de la HA y que es necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas (17).

### *Pentoxifilina*

En los casos que no responden a los corticoides o en los que este tratamiento está contraindicado, una posible alternativa terapéutica sería la pentoxifilina. La pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que aumenta las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina y de monofosfato de guanosina, lo que finalmente inhibe la producción de TNF-, citoquina que tiene un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica. En un estudio controlado se compararon los efectos de la administración de 400 mg de pentoxifilina tres veces al día por vía oral durante un mes con un grupo placebo (18). La supervivencia fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con pentoxifilina que en los tratados con placebo. Sorprendentemente, esta mayor supervivencia fue debida a una menor incidencia de síndrome hepato-renal, sin que se produjeran modificaciones significativas en los niveles circulantes de TNF-, por lo que el efecto de la pentoxifilina podría estar

relacionado con otros mecanismos como una acción sobre los cambios circulatorios inducidos por la insuficiencia hepática. Por el contrario, en los pacientes que no responden a los corticoides la pentoxifilina tampoco se ha mostrado eficaz (19). Aunque se requieren más estudios para confirmar el papel de la pentoxifilina en el tratamiento de la HA grave, dado que es un fármaco bien tolerado y asequible es una opción terapéutica a considerar en estos pacientes.

#### *Terapia nutricional*

Ya se ha indicado que la malnutrición calórico-proteica es muy frecuente en los pacientes con HA y como la obtención de un balance nitrogenado positivo mejora el pronóstico de estos pacientes. Por este motivo la administración de suplementos nutricionales por vía enteral o parenteral ha sido el tratamiento más utilizado después de los corticoides. Con esta medida se ha observado, en general, un efecto beneficioso sobre los parámetros nutricionales y la función hepática pero sin cambios en la mortalidad. En un estudio en pacientes con HA grave se observó una mortalidad inmediata similar entre los pacientes tratados con nutrición parenteral y los pacientes tratados con corticosteroides, con una menor tasa de infecciones graves y una menor mortalidad durante el seguimiento en los pacientes tratados con nutrición (20). La administración de suplementos nutricionales a estos pacientes es bien tolerada sin que se observe una mayor incidencia o una mayor dificultad de control de ascitis o de encefalopatía. Los suplementos nutricionales más que un tratamiento aislado de la HA, deberían administrarse como coadyuvantes de otros tratamientos.

Inicialmente debe instaurarse una pauta de nutrición enteral, consistente en la administración de 2000 kcal/día y de 26 a 35 g/l de aminoácidos a través de una sonda nasogástrica tipo Silk y en infusión continua mediante una bomba peristáltica. En caso de intolerancia o contraindicación a la nutrición enteral, se instaurará nutrición parenteral. La pauta aconsejada de nutrición parenteral es de 2 litros de una solución de dextrosa al 10% conteniendo de 26 a 35 g/l de aminoácidos durante un mes, manteniendo además la dieta hospitalaria.

#### **Otros tratamientos**

Existen numerosas evidencias que indican que la formación de radicales libres de oxígeno y el estrés oxidativo desempeñan un papel fundamental en el daño hepático producido por el alcohol (21). Por este motivo se han realizado diversos estudios para evaluar el efecto de antioxidantes en la HA, tanto alguno de ellos aisladamente como la vitamina E, como preparados conteniendo una mezcla de varios antioxidantes como vitamina C y E, beta caroteno, selenio, metionina, n-acetilcisteína etc (22). Ninguno de estos estudios ha mostrado un efecto beneficioso con respecto a la supervivencia ni tampoco han mostrado su superioridad respecto a los corticoides (23).

Otro tratamiento que se ha ensayado en los últimos años han sido fármacos con efectos anti-TNF-. El infliximab es un anticuerpo frente al TNF- que en tres estudios piloto incluyendo un número pequeño de pacientes con una HA grave mostró algún efecto beneficioso, lo que motivó el diseño de un estudio controlado comparando los efectos de la combinación de infliximab y corticoides frente a corticoides y placebo. Este estudio fue suspendido debido al elevado número de infecciones en el grupo tratado con infliximab, así como una mortalidad superior en este grupo (24). Este estudio ha sido criticado por la dosis de infliximab utilizada que fue mucho mayor que la de los grupos piloto. Un estudio reciente utilizando una dosis única de 5 mg/kg de infliximab en 19 pacientes con una HA grave mostró una supervivencia al mes del 89% y a los dos meses del 68% con una mejoría del MELD, aunque 5 pacientes (26%) desarrollaron infecciones y dos murieron por sepsis (25). Un estudio controlado con etanercept diseñado después de obtener resultados alentadores en un estudio piloto, mostró una mayor mortalidad en los pacientes tratados que en el grupo placebo (26). Todo ello sugiere que los agentes anti-TNF no deben ser utilizados en la HA grave. Fármacos antiapoptóticos que han mostrado potenciales efectos en modelos experimentales y en enfermedades hepáticas de otra etiología como la hepatitis crónica por VHC no han sido utilizados en la HA, lo mismo que anticuerpos frente a otras citocinas proinflamatorias. En todos estos tratamientos hay que tener en cuenta los efectos secundarios y no deben ser utilizados fuera de estudios controlados y, posiblemente, en enfermos especialmente graves.

El sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS) que consiste en dializar la sangre del paciente frente a una solución de albúmina, para tratar de eliminar las sustancias y toxinas que circulan ligadas a la misma, se ha utilizado de manera experimental en series cortas de pacientes con HA grave, observándose una disminución de los niveles de bilirrubina y del grado de encefalopatía (27). Esta técnica podría ser una alternativa en algunos casos, especialmente en los más graves. No obstante, se trata de una técnica compleja y costosa, por lo que se requieren más estudios antes de su aplicación en la práctica clínica.

#### **Trasplante hepático**

La hepatitis alcohólica ha sido considerada una contraindicación para el trasplante hepático dado que los pacientes han estado bebiendo hasta el momento del diagnóstico y, por tanto no cumplen el periodo de abstinencia necesario para permitir que el hígado se recupere y para establecer el pronóstico del paciente en relación a la recidiva en el consumo de alcohol. Sin embargo, a pesar de la abstinencia y del tratamiento un porcentaje importante de pacientes fallece antes de cumplirse los seis meses de abstinencia. En este sentido, existen datos que indican que los pacientes con HA que no se han recuperado a los 3 meses, difícilmente se recuperarán (28). Por ello está en marcha algún estudio para evaluar el trasplante hepático en pacientes con una HA muy

seleccionados en los que se tiene en cuenta, sobre todo, que la HA sea la primera manifestación de su enfermedad hepática y el buen soporte sociofamiliar (28). En la actualidad, fuera de estudios piloto, no está indicado el trasplante en los pacientes con HA.

## Conclusión

Los avances producidos en los últimos años en el conocimiento de la fisiopatología de la hepatitis alcohólica no se han traducido en cambios sustanciales en el tratamiento. En estos momentos las medidas que se aconsejan siguen siendo el cuidado general de los pacientes con especial atención a su estado nutricional, el control de las complicaciones y el tratamiento con corticosteroides. Sin embargo, no todos los pacientes responden a este tratamiento y, además, los corticosteroides no están exentos de complicaciones graves, lo que obliga a modular la pauta de administración de corticoides y a la búsqueda de nuevos tratamientos, cuya eficacia debe ser demostrada mediante estudios controlados. Para evaluar correctamente los resultados de estos estudios deben estratificarse los pacientes según su gravedad, utilizando índices pronósticos adecuados. La aplicación del índice ABIC que, al contrario que el resto de índices pronósticos, permite distinguir tres grados de gravedad puede ser muy útil para el diseño de los estudios y el análisis de los resultados. En los pacientes que superan la fase aguda de la enfermedad, es muy importante el control ambulatorio de la abstinencia ya que es la medida más eficaz para mejorar la supervivencia a largo plazo.

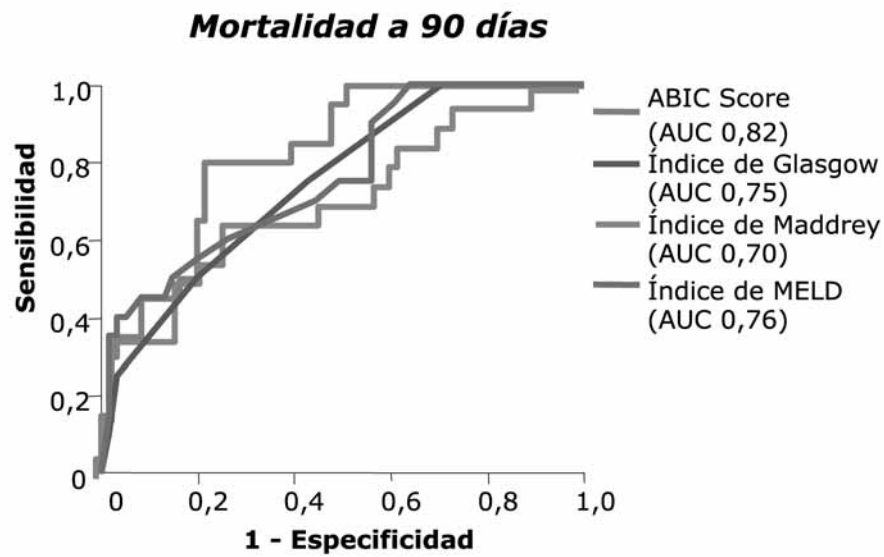
## Bibliografía

1. Parés A, Bosch J, Bruguera M, Rodés J. Características clínicas y criterios pronósticos en la hepatitis alcohólica. *Gastroenterología y Hepatología* 1978; 1: 118-123.
2. Maddrey WC, Boitnott JK, Bechne MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-198.
3. 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: 353-358.
4. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Philips 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: 1174-1179.
5. Rincón D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gómez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, Hernando A et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 841-848.
6. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 2348-1354.
7. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-2756.
8. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-2769.
9. Cohen SM, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 3-13.
10. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex, and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; 2: 33-42.
11. Forns X, Caballería J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994; 21: 855-857.
12. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli 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: 1915-1922.
13. Halsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 289-304.
14. Mookerjee RP, Stanlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831-840.
15. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2022-2036.
16. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RJ Jr 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: 480-487.
17. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis-What's next? *J Hepatol* 2005; 43: 526-533.
18. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Sakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1658.
19. Louvet A, Diaz E, Dharancy S et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48: 465-470.

20. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A et al. Short- and long-term outcome of severe alcoholic hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000, 32: 36-42.
21. Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006; 43 (suppl 1): S63-S74.
22. Philips M, Curtis H, Portmann B, Donalson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis-A randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006; 44: 784-790.
23. O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006; 44: 633-636.
24. Naveau S, Chollet-Martin S, Dhatancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA et al. A double blind randomised controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390-1397.
25. Sharma P, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: An open label trial. *J Hepatol* 2009; 50: 584-591.
26. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, Boardman L et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-1960.
27. Parés A, Deulofeu R, Cisneros L, Escorsell A, Salmerón JM, Caballería J, Mas A. Albumin dialysis improves hepatic encephalopathy and decreases circulating phenolic aromatic amino acids in patients with alcoholic hepatitis and severe liver failure. *Critical Care* 2009 (en prensa)
28. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomare'h A et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002; 36: 93-98.
29. Mathurin P. Is alcoholic hepatitis and indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transpl* 2005; 11: S21-S24.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda en 2009

- Nutrición adecuada: 30 kcal/kg y 1 g de proteínas/kg al día.
- Vitaminas: Complejo B (B1 750 mg/día, B6 750 mg/día, B12 1200 mg/día), ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg/semana).
- Prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia: Clometiazol a dosis decrecientes.
- Tratamiento de las complicaciones: ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva, insuficiencia renal e infecciones.
- Corticosteroides: 40 mg/día por vía oral durante 1 mes, 20 mg/día una semana y 10 mg/día una semana. (reevaluar a la semana de tratamiento).
- Tratamientos alternativos (cuando los corticosteroides estén contraindicados y en los pacientes que no respondan):
  - Nutrición enteral o parenteral
  - Pentoxifilina (400 mg/3 veces al día)
  - Nuevos tratamientos en el contexto de ensayos clínicos controlados
- Clasificar correctamente a los pacientes según la gravedad



**Función de Maddrey: bilirrubina, tasa de protrombina (ref. 2)**

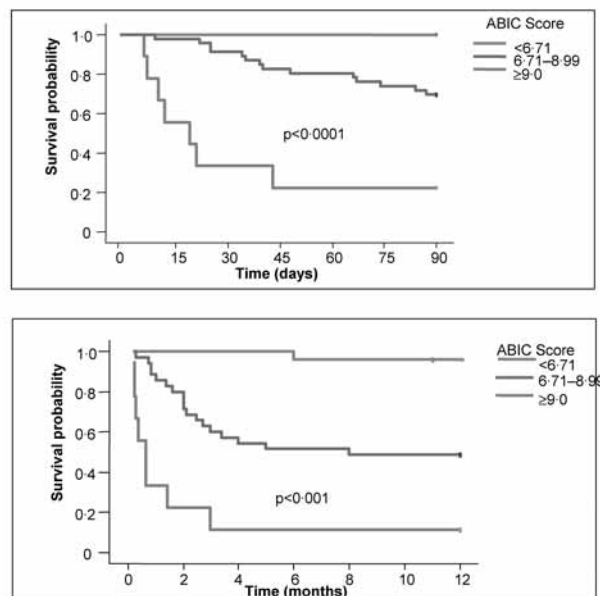
**Índice MELD: bilirrubina, INR, creatinina (ref. 3)**

**Índice de Glasgow: bilirrubina, tasa de protrombina, creatinina, edad (ref. 4)**

**Índice ABIC: bilirrubina, INR, creatinina, edad (ref. 7)**

Figura 1

Figura 1. Comparación de las curvas ROC para predecir la supervivencia de la hepatitis alcohólica a 90 días de los diferentes índices pronósticos: Maddrey, MELD, Glasgow y ABIC.



$$(\text{Edad} \times 0,1) + (\text{Bilirrubina} \times 0,08) + (\text{INR} \times 0,8) + (\text{Creatinina} \times 0,3)$$

Figura 2

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia a 3 y 12 meses de la hepatitis alcohólica según el índice ABIC.



# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA.

*Javier Crespo.*

*Angela Puente.*

*Servicio Aparato Digestivo.*

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.*

*Santander.*

## 1. Introducción

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se caracteriza por cambios histológicos similares a los observados en individuos con hepatitis alcohólica pero en los que el consumo de alcohol es nulo o no significativo. Este término debe quedar englobado en una entidad más amplia, la enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) no asociada al consumo de alcohol, que incluye la esteatosis simple, la EHNA propiamente dicha y, finalmente, la cirrosis hepática e incluso el hepatocarcinoma (CHC). La HGNA es una condición compleja cuyo fenotipo refleja la interacción de factores ambientales, ligados al estilo de vida y genéticos. Puede aparecer en el contexto de múltiples enfermedades; su principal asociación etiológica es con el síndrome de resistencia a la insulina (RI), caracterizado por obesidad, diabetes mellitas (DM) tipo II, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (HTA). Dada la frecuencia de esta asociación, se ha sugerido que la EHDG es la expresión hepática del síndrome metabólico. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son escasas. Aunque el pronóstico es generalmente bueno, la enfermedad puede progresar. El tratamiento recomendado se basa en la modificación del estilo de vida y el tratamiento de la RI. Varias circunstancias motivan el creciente interés por esta enfermedad: la elevada prevalencia de esta entidad en el mundo occidental, su capacidad de progresión hacia formas histológicas agresivas y la asociación con enfermedades que incrementan el riesgo vascular.

## 2. Diagnóstico de la enfermedad hepática por depósito de grasa

El diagnóstico de la EHDG debe incluir los siguientes aspectos:

- a. Diagnóstico de sospecha.
- b. Exclusión de otras causas de esteatosis.
- c. Diagnóstico del síndrome metabólico y sus características.
- d. Diagnóstico de la resistencia a la insulina.
- e. Diagnóstico de las potenciales enfermedades asociadas.
- f. Diagnóstico del tipo y localización de la grasa.
- g. Diagnóstico de la propia enfermedad por depósito de grasa, que puede obtenerse mediante técnicas invasivas y no invasivas.
  - a. **Diagnóstico de sospecha.** La mayoría de pacientes con EHDG están asintomáticos, estableciéndose el diagnóstico de sospecha por el hallazgo casual de una alteración de la biología hepática y/o una hepatomegalia. Cuando aparece sintomatología, ésta es inespecífica. Uno de las características definitorias de esta entidad, la ausencia de consumo de alcohol, es difícil de establecer con seguridad, motivo por el que se usan con frecuencias cuestionarios específicos o, incluso, combinaciones de datos analíticos (1). La analítica es, también, poco específica, siendo el hallazgo más constante una discreta elevación de las transaminasas, con un cociente AST/ALT inferior a 1, aunque puede invertirse en fases avanzadas de la enfermedad. Ocasionalmente se observan anticuerpos antinucleares a título bajo. Es frecuente el hallazgo de una ferritina sérica elevada y un aumento de la saturación de transferrina.
  - b. **Exclusión de otras causas de enfermedad.** Existen múltiples causas potenciales de esteatohepatitis no alcohólica secundaria, algunas de las cuales quedan reflejadas en la tabla 1.
  - c. **Diagnóstico del síndrome metabólico.** El síndrome metabólico se puede definir como una asociación compleja de factores de riesgo vascular asociados con una dieta hipercalórica rica en grasa, inactividad física, obesidad abdominal y envejecimiento. La resistencia a la insulina es un factor patogénico fundamental del síndrome metabólico, pero ambos conceptos no son intercambiables, siendo uno de los problemas fundamentales la ausencia de criterios diagnósticos uniformes. En este sentido, la OMS estableció como criterio fundamental para definir el síndrome en 1999 la presencia de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas o, en el caso de que el individuo tenga una tolerancia normal a la glucemia se exige demostrar la existencia de resistencia a la insulina. Además de este criterio fundamental el paciente debe tener al menos dos de los criterios apuntados en la parte superior de la tabla 2. Por otro lado, en EE UU en 2001 el NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III)

estableció unos criterios fácilmente utilizables en la clínica habitual, dado que no exigen la demostración de resistencia a la insulina. Estos criterios también se exponen en la tabla 2. Durante el año 2005, la IDF (International Diabetes Federation) estableció como criterio fundamental para diagnosticar síndrome metabólico la obesidad central (tabla 2).

- d. **Determinación de la resistencia a la insulina.** Se considera que existe resistencia a la insulina cuando una cantidad normal de esta hormona produce una respuesta biológica inferior a la esperada. A nivel celular, esta resistencia puede deberse a una disminución de la sensibilidad a la insulina, a una sensibilidad a la insulina normal pero con disminución de la capacidad de respuesta máxima o a una combinación de ambos fenómenos. La técnica de referencia para su diagnóstico es el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico (2), aunque este procedimiento es caro y complejo, por lo que no se utiliza de forma rutinaria en la clínica diaria. La sensibilidad a la insulina también puede estimarse analizando las curvas de respuesta de glucosa e insulina tras la administración iv de un bolo de glucosa. Existen varios modelos que se basan en este principio, siendo el más utilizado el Modelo mínimo del metabolismo de la glucosa. Frente a estos modelos mínimos, se han desarrollado otras formas de medición de la resistencia a la insulina basados en las cifras basales de glucosa, insulina y/o péptido C, entre los cuales se encuentran el HOMA (Homeostatic model assessment) y el HOMA1 (3). Un derivado del HOMA, el índice QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), usa el logaritmo del producto de insulina x glucosa =  $1/[\log(\text{insulina} \times \text{glucosa})]$ .
- e. **Diagnóstico de las potenciales enfermedades asociadas.** La EHDG se asocia a múltiples enfermedades, entre las que destacan las asociadas propiamente el síndrome metabólico. En este sentido, se debe prestar una especial atención a la existencia de una DM, HTA, hiperlipemia (particularmente una dislipemia aterogénica con incremento de los niveles de triglicéridos y disminución de las cifras de HDL) y obesidad. Además, cada día se reconocen más entidades capaces de inducir o asociarse con una EHDG, como la psoriasis cuya asociación se ha descrito recientemente o la apnea obstructiva del sueño, cuya severidad y la de la EHDG son paralelas (4, 5, 6). El incremento del riesgo vascular y la muerte secundaria a eventos cardiovasculares constituye un marcador de la enfermedad (7, 8, 9).
- f. **Diagnóstico del tipo y localización de la grasa.** El tipo y la distribución corporal de la grasa juegan un papel clave en la patogenia de esta enfermedad. La pregunta clave es cual la capacidad de tejido adiposo subcutáneo (insulin sensible) para acaptar lípidos plasmáticos y almacenar energía. Si el tejido es insulin sensible, se produce una acumulación preferencial de energía en grasa periférica y gluteo/femoral (obesidad ginoide) que permite mantener un perfil metabólico normal. Por el contrario, si la grasa no es sensible a la acción de la insulina (obesidad tipo androide), se produce un depósito preferencial de grasa en las vísceras que conduce a una alteración metabólica severa (Lemieux I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795-797; David van der Poorten, et al. *Visceral Fat: A Key Mediator of Steatohepatitis in Metabolic Liver Disease. Hepatology* 2008;48:449-457). Pero además de la distribución corporal de la grasa, la propia distribución e intensidad del acúmulo de grasa en el interior del hepatocito (lo que podríamos denominar como lipidograma hepatocitario) es un factor clave en el desarrollo de esta entidad. De forma concisa, podríamos decir que un depósito preferencial de triglicéridos es beneficioso para el hepatocito mientras que el acúmulo de ácidos grasos libres condiciona fenómenos de lipotoxicidad. El depósito de colesterol libre, aunque poco importante desde el punto de vista cuantitativo, puede ejercer un efecto patogénico de primer orden.
- g. **Diagnóstico de la propia enfermedad por depósito de grasa,** que puede obtenerse mediante técnicas invasivas y no invasivas. El diagnóstico de la propia enfermedad se puede establecer mediante métodos invasivos y no invasivos, tanto analíticos como de imagen.
- i. **Diagnóstico no invasivo de la EHDG mediante métodos de imagen.** La ecografía es la técnica de imagen más utilizada en el diagnóstico de esteatosis hepática, observándose un aumento de la ecogenicidad hepática que confiere al hígado un aspecto brillante. Esta técnica permite el diagnóstico de esteatosis con una elevada fiabilidad aunque es poco útil para precisar el estadio evolutivo de la enfermedad, es decir el grado de fibrosis, aunque la utilización de nuevas técnicas ha mejorado la sensibilidad en el diagnóstico de cirrosis. Tanto al TAC como la RNM permiten evaluar con una precisión discretamente más elevada la presencia de esteatosis, aunque son claramente más costosas. Pero sin duda, la técnica no invasiva que permite efectuar una aproximación más fiel al grado de fibrosis es, en la actualidad, la elastografía transitoria (10). La rapidez, fiabilidad y el gran volumen de tejido hepático analizado son sus principales ventajas. Quizá, el factor limitante más importante de esta técnica sea la evaluación de pacientes obesos, ya que el tejido adiposo atenúa de forma marcada tanto la onda de rozamiento como los ultrasonidos. En la EHDG, falta determinar la posible interferencia sobre los resultados del depósito masivo de grasa en el hígado y su aplicabilidad en pacientes con EHDG y obesidad mórbida. La combinación de la elastografía y resonancia en contraste de fases, pudiera resolver las limitaciones de la elastografía transitoria. El análisis digitalizado de la preparación histológica o el análisis

informático de las imágenes de la TAC pueden predecir la fibrosis avanzada. Un artículo recientemente publicado en *J Hepatol* revisa en profundidad estos aspectos (11).

- ii. **Diagnóstico de la fibrosis hepática mediante marcadores serológicos.** Estos pueden ser de dos tipos; directos e indirectos. Los marcadores serológicos indirectos de fibrosis valoran las consecuencias de la fibrosis. La mayoría de métodos basados en tests serológicos simples identifican o excluyen, con mayor o menor fiabilidad, la presencia de una enfermedad hepática avanzada. El primer test para detectar la presencia de una fibrosis significativa fue una relación GOT/GPT > 1, que presenta un valor predictivo positivo de cirrosis del 89% (en ausencia de consumo de alcohol) aunque no es útil para predecir los grados leves de fibrosis. El Fibrotest (12) ha sido uno de los primeros modelos para la predicción del grado de fibrosis (2-macroglobulina, 2-globulina, haptoglobina, apolipoproteína-A1, -glutamiltranspeptidasa y bilirrubina total), que presenta aceptables valores predictivos positivo y negativo. Sin embargo, la necesidad de pago para su cálculo y la utilización de marcadores que generalmente no se utilizan en la práctica diaria, disminuyen su utilidad práctica. En el año 2003 se publica el índice APRI y, poco más tarde, el índice de Forns que comparten la utilización de variables comúnmente utilizadas en la práctica diaria para elaborar sus modelos predictivos (13). Estos modelos se han desarrollado para en pacientes con una hepatitis crónica por VHC; sin embargo, en la EHDG las variables que más frecuentemente se han asociado a la presencia de fibrosis son la edad, la presencia de diabetes, el aumento de la resistencia a la insulina (medida a través del HOMA), la relación AST/ALT, la cifra de plaquetas, el ácido hialurónico y el índice de masa corporal. Recientemente se han presentado los resultados sobre la utilidad de dos tests, el SteatoTest y el NashTest, basados en la combinación de una serie de variables clínicas y analíticas en el diagnóstico no invasivo de esteatosis y de esteatohepatitis, respectivamente (14). Estos índices incluyen 13 parámetros que son edad, sexo, altura, peso, triglicéridos, colesterol, alfa-2 macroglobulina, apolipoproteína A, haptoglobina, gammaglutamil transpeptidasa, AST, ALT, y bilirrubina. En todos los grupos, tanto las curvas ROC como la sensibilidad y especificidad apoyan el valor diagnóstico de estos índices. La fibrosis hepática se puede predecir mediante la estimación de parámetros directamente relacionados con la fibrogénesis, solos o en combinación. Entre estos productos destacan enzimas implicadas en la síntesis (TGF-beta, colágeno I, III y IV, el ácido hialurónico, elastina, laminina, undulina) y degradación del colágeno (Metaloproteinasas, inhibidores de las metaloproteinasas, propéptido N-terminal del colágeno tipo III (PIIINP), propéptido carboxi-terminal del colágeno II y IV, ridinolina, elopéptido arboxiterminal del colágeno I), proteínas de la matriz extracelular, moléculas resultantes del metabolismo del colágeno y citocinas profibrogénicas. En general, estos productos tienen una acción local por lo que sus concentraciones se elevan in situ; no obstante, cuando la fibrosis es moderada o grave, puede producirse un incremento en sangre periférica, que sirve para el diagnóstico no invasivo de una fibrosis avanzada. Probablemente, el test individual de mayor valor predictivo es el ácido hialurónico. Recientemente se ha evaluado su utilidad en pacientes con EHDG (15) con una sensibilidad y especificidad razonables. La laminina ha demostrado un excelente valor diagnóstico de fibrosis en los sujetos con NASH, sobre todo si los resultados se combinan con los obtenidos con el colágeno tipo IV. Otros marcadores como el colágeno tipo IV o el TGF beta también pueden ser útiles. La combinación de varios marcadores directos de fibrosis como el Fibrospect o el SHASTA permiten mejorar el diagnóstico de fibrosis. Otro abordaje, mediante en estudio de expresión génica ha sido analizado por nuestro grupo de trabajo que definió un perfil de expresión génica en el que se observó la expresión de genes proinflamatorios y proapoptóticos en los enfermos sin fibrosis y de genes profibrogénicos en el caso de pacientes con NASH y fibrosis (16, 17).
- iii. **Diagnóstico histológico de la EHDH.** La biopsia hepática es el único método eficaz para el diagnóstico de certeza de la EHDG; además, permite establecer el diagnóstico preciso de la lesión (esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis) y, por lo tanto, contribuye a establecer de forma más precisa el pronóstico de la enfermedad. De hecho, la biopsia inicial es clave en el pronóstico de los pacientes con EHDG (18). Datos sugestivos de fibrosis avanzada en la biopsia inicial son una edad superior a 45 años, la obesidad con un índice de masa corporal superior a 30, la diabetes tipo 2 o el grado de resistencia a la insulina y un cociente AST/ALT superior a 1. Otros factores que también se han descrito son la hipertrigliceridemia, la hipertensión y una historia familiar de EHNA o de cirrosis criptogénica. Asimismo, y debido a la heterogeneidad de los pacientes, la práctica de una biopsia hepática es imprescindible antes de incluir a un paciente en un estudio terapéutico para poder interpretar los resultados de manera correcta. A pesar de las indudables ventajas de la biopsia hepática, la necesidad de la misma en la práctica clínica es todavía objeto de controversia. Esta controversia se debe a múltiples razones: 1) una probabilidad relativamente elevada de error de muestra, 2) un tamaño relativamente pequeño de la muestra que puede disminuir la sensibilidad de la técnica para el diagnóstico de fibrosis avanzada, 3) una morbi-mortalidad no desdeñable, especialmente en pacientes asintomáticos, con un pronóstico en la mayoría de los casos bueno y con un tratamiento no bien establecido, 4) elevado coste económico, al precisar unas horas de ingreso hospitalario y, 5) obtención de una foto fija, cuando la fibrosis es un proceso claramente dinámico. Una editorial publicada en la *Rev Esp Enferm Dig* analiza los pros y las contras de la biopsia hepática y el lugar que puede ocupar en relación con otras exploraciones no invasivas (19).

### 3. Tratamiento

A pesar de los notables avances que se han producido en la patogenia de esta enfermedad, no tiene un tratamiento bien definido en este momento. Dos aspectos son claves en adecuado manejo de estos pacientes: 1) El tratamiento adecuado de las condiciones asociadas para disminuir el riesgo vascular de estos pacientes y aumentar tanto su calidad como su tiempo de vida. 2) Del amplio espectro de pacientes con una EHDG, identificar a aquellos en los que el riesgo de progresión de la lesión sea mayor. A pesar de que en los últimos años se han perfilado algunos factores de riesgo de progresión de la fibrosis, sigue siendo extraordinariamente difícil elegir el momento adecuado de inicio del tratamiento.

**3.1. Tratamiento del sobrepeso y de la obesidad (20).** La exclusiva manipulación dietética puede mejorar las manifestaciones clínicas e histológicas de los pacientes con EHDG. Tanto la pérdida de peso como el aumento de la actividad física reducen la RI y son básicas en el tratamiento de esta entidad. Incluso una modesta pérdida de peso mejora notablemente la esteatosis hepática, restablece la sensibilidad a la insulina y normaliza las cifras de glucemia. La mejor forma de perder peso de forma mantenida exige un cambio conductual del paciente, en el que se reduzca la ingesta calórica en 500-100 Kcal/día para producir una pérdida de 0,5-1 kg/semana, sin que se produzca deficiencia de ningún nutriente. El objetivo es reducir el peso corporal en un 5-10% en los 6-12 meses subsiguientes y mantenerlo. Además, debemos recomendar un régimen moderado de actividad física. b) Tratamiento farmacológico de la obesidad. En este momento, los fármacos sobre los que se posee una mayor experiencia son la sibutramina, el orlistat y el rimonabant. El orlistat actúa a nivel de la luz intestinal bloqueando la lipasa intestinal, produciendo una malabsorción de grasas. Es capaz de normalizar las transaminasas y disminuir la esteatosis y la actividad inflamatoria hepática. La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, disminuye la sensación de hambre y es particularmente útil en los pacientes que tienen un apetito incontrolable. Se desconoce el efecto a largo plazo de este fármaco. El rimonabant, un antagonista selectivo del receptor cannabinoide de tipo 1, produce una modesta pérdida de peso, de aproximadamente el 5% durante el primer año de tratamiento. La resolución de la lesión histológica del NASH solo se ha documentado en casos clínicos. c) Tratamiento quirúrgico de la obesidad. La cirugía bariátrica se ha asociado a una disminución del riesgo de progresión de la EHDG y, en algunos casos, a la regresión completa de las lesiones histológicas. En los pacientes con obesidad extrema, el tratamiento más eficaz de ésta es la cirugía bariátrica, capaz de inducir la pérdida de hasta el 60% del peso corporal, disminuir la esteatosis hepática, los fenómenos necroinflamatorios e, incluso, la fibrosis (21, 22).

**3.2. Tratamiento de otras enfermedades frecuentemente asociadas.** Un adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos con EHDG es imprescindible para evitar la progresión de la enfermedad. En el caso de pacientes con dislipemias, estas se deben corregir. Se han ensayado probucol, gemfibrozilo e inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa. Un amplio estudio poblacional que incluyó más de 13.000 pacientes tratados con lovastatina y cerca de 80.000 controles ha demostrado que la exposición a lovastatina es segura en pacientes con alteración de las pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento. En un pequeño ensayo clínico, la atorvastatina produjo una disminución tanto de la cifra de transaminasas como la hiperlipidemia, por lo que se convierte en otro candidato potencial para el tratamiento de los pacientes con una EHDG e hiperlipemia.

**3.3 Tratamiento de la resistencia a la insulina. a) Tiazolidindionas:** Las tiazolidindionas activan el receptor nuclear PPAR- $\gamma$ , que produce finalmente un efecto potenciador de la insulina. El resultado final es una mejoría de la glucemia y de los parámetros metabólicos alterados, pero suele acompañarse de una ligera elevación de peso, que puede evitarse asociando metformina. Además, es probable que el efecto beneficioso del tratamiento con tiazolidindionas esté modulado por un incremento de la sensibilidad a la insulina mediado por la adiponectina. En series cortas, se ha demostrado que la rosiglitazona es capaz de disminuir las transaminasas y la actividad inflamatoria en pacientes con EHDG. Sin embargo, la potencial toxicidad de la rosiglitazona ha limitado de forma su uso, aunque un estudio multicéntrico publicado efectuado sobre dos cohortes de pacientes (una con ALT normal y otra con ALT elevada) ha demostrado la seguridad del fármaco en ambos tipos de pacientes (23). La pioglitazona se ha ensayado en sujetos con EHDG no diabéticos. Un primer estudio trata a 18 pacientes durante 48 semanas con 30 mg/día; normalizándose las PFH, mejorando la RI y disminuyendo la esteatosis y la inflamación hepática. Con posterioridad, se ha ensayado en a dosis de 45 mg/día durante 6 meses, confirmando los resultados preliminares (24). La suspensión del tratamiento se asoció a una recidiva de la enfermedad, lo que sugiere la necesidad de un tratamiento prolongado. Con posterioridad, se demostró que la ganancia de peso se debe a un incremento de la grasa corporal total, resultados que cuestionan de forma clara la potencial utilidad de estos fármacos (25). **b) Metformina.** La metformina aumenta la actividad de la AMPK, disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia hepática a la acción de la insulina. Existen varios ensayos en pacientes con EHDG. El más reciente, efectuado sobre 24 sujetos, demostró que solo se produjo una mejoría histológica significativa en la mitad de los pacientes tratados y que éstos eran, precisamente, aquellos que habían presentado una pérdida de peso significativa con la metformina como efecto secundario.

- 3.4. Tratamiento del estrés oxidativo.** **a) Ácido ursodeoxicólico (AUDC).** El AUDC estabiliza la membrana hepatocitaria, disminuye la expresión de moléculas HLA de tipo II y tiene efecto antiapoptótico. Este fármaco se ha evaluado en pacientes con una EHDG, consiguiendo una discreta disminución de la actividad necroinflamatoria. Sin embargo, el ensayo clínico de mayor tamaño (168 pacientes) puso de manifiesto que el tratamiento con AUDC a dosis convencionales, durante un periodo de 2 años no es eficaz ni en la disminución de las cifras de transaminasas ni en la mejoría histológica. Este resultado negativo sugiere que este fármaco no es útil en los pacientes con EHDG (26). **b) Vitaminas E y C.** Los antioxidantes naturales como las vitaminas E y C, pueden disminuir el daño hepático mediado por radicales libres. Varios ensayos clínicos y dos estudios prospectivos y randomizados han demostrado una disminución de la fibrosis hepática en los pacientes tratados con vitamina E. A pesar de los excelentes resultados demostrados por la vitamina E, esta no debe recomendarse fuera de un riguroso ensayo clínico debido a que un metanálisis ha demostrado que un exceso de vitamina E se asocia a un incremento de la mortalidad global. **c) Betaina.** La Betaina es capaz de elevar los niveles de la S-adenosilmetionina y proteger frente a la esteatosis en modelos experimentales de esteatosis alcohólica. El estudio más amplio publicado objetivó una disminución de las cifras de GOT y GPT y un menor grado de la esteatosis. Por desgracia, los resultados de este estudio randomizado y controlado con placebo efectuado sobre 195 pacientes no ofrece resultados definitivos por la ausencia de datos histológicos. **d) S-adenosilmetionina (SAME):** La SAME ha demostrado tener un efecto beneficioso desde el punto de vista clínico, bioquímico, histológico y ecográfico sobre la esteatosis hepática asociada al abuso de alcohol utilizando dosis bajas durante un corto periodo de tratamiento. **e) N-acetilcisteína:** La eficacia de la N-acetilcisteína también se ha evaluado en humanos a dosis de 1,2 gr/d disminuyó los niveles de ALT al comienzo del tratamiento, pero su eficacia no fue duradera. Además, no demostró eficacia alguna sobre la lesión histológica.
- 3.5. Otras aproximaciones terapéuticas con potencial utilidad.** **a) Pentoxifilina.** La Pentoxifilina reduce los niveles de TNF alfa, disminuye la producción de TNF alfa (estimulada por LPS) por parte de las células mononucleares de sangre periférica y mejora la sensibilidad a la insulina, motivo por lo que se ha estudiado en los pacientes con EHDG. Los resultados obtenidos hasta la actualidad no avalan su utilización rutinaria. **b) Losartan.** En modelos experimentales, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de tipo 2 y los IECAs ejercen una función antifibrótica en el hígado debido a su capacidad para inhibir la proliferación de las células estrelladas. El tratamiento, ensayado en un pequeño número de pacientes, logró disminuir los marcadores serológicos de fibrosis, los niveles de transaminasas y mejoró la histología hepática. **c) Acarbosa.** La acarbosa inhibe la alfa glucosidasa, mejora la hiperglucemia postprandial y reduce el riesgo de DM 2 y el desarrollo de HTA en pacientes con diagnóstico de intolerancia a la glucosa; además es capaz de reducir el IMC. **d) Probióticos.** Los probióticos pueden inhibir competitivamente o erradicar un potencial sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disminuir los efectos proinflamatorios de éste y, por lo tanto, disminuir la producción de algunas citocinas, sobre todo TNF alfa. No existe ningún ensayo clínico que haya demostrado su utilidad. **e) Melatonina.** El tratamiento con Melatonina en un modelo experimental de EHDG fue capaz de disminuir el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica debido a un incremento en la producción de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, dos potentes antioxidantes naturales. **f) Ácido fólico:** En modelos experimentales de EHNA las alteraciones del metabolismo de la metionina facilitan la aparición de este cuadro clínico, por lo que se ha ensayado el ácido fólico a dosis de 1 mg diario, aunque no se ha demostrado ningún beneficio. **g) Flebotomías:** Tanto desde el punto de vista de la resolución histológica como de la disminución de las transaminasas, los resultados de las flebotomías en estos pacientes son cuestionables.
- 9.6. Trasplante hepático (TH).** Finalmente, cuando la EHDG ha evolucionado hacia una cirrosis hepática, con o sin CHC sobrepuesto, las indicaciones del TH son las mismas que en el resto de las hepatopatías crónicas, aunque se debe prestar una especial atención a la valoración del riesgo cardiovascular, ya que la presencia de HTA, DM, dislipemia y sobrepeso es la norma en los pacientes con una EHDG. No existen datos que comparen de forma directa la mortalidad y morbilidad de los pacientes sometidos a un TH en función de la existencia de un síndrome metabólico, aunque sabemos que la DM es un factor asociado a un mal pronóstico. Sin embargo, la obesidad como factor de riesgo no parece tan evidente. La EHDG puede recidivar después del TH (27). Una vez que se ha producido la recidiva, la enfermedad puede progresar tal y como se ha documentado mediante biopsias seriadas. Esta recidiva se caracteriza por una ausencia de correlación entre transaminasas y gravedad del daño hepático. La dosis acumulada de corticoides se ha relacionado con la recidiva de la enfermedad.

**Bibliografía**

1. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, Malinchoc M, Kamath PS, Shah VH. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1057–1063.
2. De Fronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223.
3. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
4. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 758–764.
5. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, D'Agostino M, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 778–786.
6. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Younossi ZM. Apnoeic / hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological NASH. *Liver Int* 2008.
7. Kadayifci A, et al. Clinical and pathological risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: A comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other etiologies. *J Hepatol* 2008; 49: 595-599.
8. Sookoian S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic Review. *J Hepatol* 2008; 49: 600-607.
9. Ong JP, et al. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608-612.
10. Yamada H, Ebara M, Yamaguchi T, Okabe S, Fukuda H, Yoshikawa M, Kishimoto T, et al. A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases. *J Hepatol* 2006; 44: 68-75.
11. Schwenzer NF, Springer F, Schram C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatology* 2009; 51: 433–445.
12. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001; 357: 1069-75.
13. Forns X, Ampurdanés S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
14. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Messous D et al. Diagnostic value of two new biomarkers (Steatotest and Nashtests) for the prediction of steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2006; 44 (suppl 2): S38.
15. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 779-86.
16. Cayón A, Crespo J, Guerra A, Pons-Romero F. Expresión génica en pacientes obesos con enfermedad hepática por depósito de grasa. *Rev Esp Enf Digest* 2008; 100: 212-218.
17. Cayón A, Crespo J, Mayorga M, Guerra A, Pons-Romero F. Increased expression of Ob-Rb and its relationship with the overexpression of TGF- $\beta$ 1 and the stage of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International* 2006; 26: 1075- 1061.
18. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 371-9.
19. Pons Romero F. Will non-invasive testing replace liver biopsy in the diagnosis and follow-up of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 521-527.
20. Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G., Sarwer D.B., Phelan S., Cato R.K., Hesson L.A., Osei S.Y., Kaplan R., Stunkard A.J. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-2120.
21. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357: 753-61.
22. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357: 741-52.
23. Chalasani N, Teal E, Hall SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1317–21.
24. Belfort, R, Harrison, SA, Brown, K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297.
25. Balas B, Belfort R, Harrison SA, Darland C; Finch J; Schenker S, et al. Pioglitazone treatment increases whole body fat but not total body water in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007; 47: 565-570.
26. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–8.
27. Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of Diseases Following Orthotopic Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1370–1378).

**Tabla 1****Factores nutricionales:**

- Bypass intestinal.
- Nutrición parenteral total
- Pérdida brusca de peso
- Otras deficiencias nutricionales: Enfermedad celiaca, síndrome de Mauriac y Kwashiorkor,

**Fármacos:**

Amiodarona	Aminosalicilatos	Cocaína	Corticoides
Didanosina	Diltiazem.	Espiro lactona	Estrógenos
L-asparaginasa	Maleato perhexilina	Metotrexato	Naproxen
Nicardipina	Nifedipina	Oxacilina	Sulfasalazina
Valproico	Vitamina A	Tamoxifeno	Tetraciclina
Zidovudina			

**Tóxicos:**

Petroquímico	Fosforados	Toxina del Bacillus cereus.	Extasis
--------------	------------	-----------------------------	---------

**Metabólico:**

- Enfermedades por almacenamiento de ésteres de colesterol, por deficiencia de carnitina, de Schwachman, de Weber Christian, de Wilson y de Wolman.
- Lipodistrofias.
- Otras enfermedades metabólicas como: fibrosis quística, glucogenosis, defectos en el ciclo de la urea, defectos mitocondriales y peroxisomales de la oxidación de los ácidos grasos, abetalipoproteinemia, déficit de  $\alpha$ 1- antitripsina, galactosemia y fructosemia
- Síndromes de Alström, Bardet-Biedl, del ovario poliquístico, de Prader-Willi y de Turner.

**Otros:**

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Diverticulosis intestinal
- VIH.

**Procesos asociados a una enfermedad hepática por depósito de grasa.**

=====

**Tabla 2**

=====

**Criterios diagnósticos de síndrome metabólico.**

=====

A) Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según la OMS 1999

=====

Criterio fundamental: DM, intolerancia glucosa, alteración glucemia en ayunas o, si el individuo tiene una tolerancia normal a la glucemia, resistencia a la insulina demostrada, más dos de los siguientes:

1. HTA en tratamiento o sin tratar >160/90 mmHg.
  2. Dislipemia: Tg >150 mg/dl, HDL <35 mg/dl en hombres o <40 en mujeres.
  3. Obesidad general (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) o visceral (índice cintura abdominal/cadera >0,9 en varones o >0,85 en mujeres).
  4. Microalbuminuria >30 mg de albúmina/g de creatinina.
- =====

B) Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III). No existe criterio prioritario.

=====

1. Obesidad abdominal (cintura abdominal >102 cm en hombres o 88 cm en mujeres),
  2. Triglicéridos superiores a 150 mg/dL.
  3. HDL <40 mg/dL en hombres o 50 mg/dL en mujeres,
  4. Tensión arterial >130/85 mmHg.
  5. Glucosa basal > 110 mg/dL.
- =====

C) Criterios diagnósticos de la IDF (International Diabetes Federation). 2005.

=====

Criterio fundamental: Obesidad central, definida como cintura abdominal > 94 cm para varones y > 80 cm para mujeres de origen europeo) y además dos de cualquier otro de estos factores:

1. Triglicéridos elevados (de al menos 150 mg/dl) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
  2. HDL colesterol bajo (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
  3. TA elevada: sistólica de al menos 130 mmHg, diastólica de al menos 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo en pacientes previamente diagnosticados.
  4. Glucemia plasmática en ayunas elevada (de al menos 100 mg/dl) o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada).
- =====

=====

**Tabla 3**

=====

**Índice de actividad histológica**

=====

**Diagnóstico histológico**                      **Puntos**

Esteatosis	0 – 3
Inflamación	0 – 3
Balonización	0 – 2

**Tipo de fibrosis**                                      **Puntos**

Ninguna	0
Perisinusoidal zona 3	
Leve	1A
Moderada	1B
Portal / Periportal	2
Perisinusoidal más periportal	2
Puentes	3
Cirrosis	4

=====



## DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS A.

Alexandra Gómez García.

Residente 4º Año Aparato Digestivo.

Hospital Donostia. San Sebastián.

### INTRODUCCIÓN:

El virus de la hepatitis A es un enterovirus de pequeño tamaño (27-32 nm), no recubierto, perteneciente al género Hepatovirus, con una única cadena de ARN. Existen 4 genotipos de VHA humano pero no se han observado diferencias importantes en las propiedades biológicas<sup>1</sup>. De este modo, la inmunidad conseguida con un tipo es válida para el resto.

Su distribución es universal y es la causa más frecuente de hepatitis viral. Se transmite por vía fecal-oral por lo que es más prevalente en áreas socioeconómicas bajas. El VHA se desprende con la materia fecal en altas concentraciones y debido a su resistencia relativa a la degradación en condiciones ambientales se disemina con facilidad en la población, con una tasa de ataque muy elevada (70-90% de los individuos expuestos se infecta). Se han descrito brotes epidémicos por agua o alimentos contaminados pero el 50% de los casos son esporádicos.

En aquellos países en los que las condiciones sanitarias son deficitarias, la infección por VHA es altamente endémica (áreas de África, Asia, América Central y del sur). La mayoría de las personas se infectan en la infancia, y el curso de la enfermedad es con frecuencia asintomático. La prevalencia de anticuerpos protectores contra el VHA se acerca al 100% en los adultos<sup>2</sup>.

La epidemiología global de la enfermedad está cambiando. Debido a las mejoras higienico-sanitarias se producen menos infecciones en niños, y en consecuencia una gran proporción de adultos no tienen anticuerpos protectores frente al VHA. En las áreas de baja endemia (Europa del Norte y Central, Canadá, Estados Unidos y Australia) las tasas de seroprevalencia en adultos varían del 13 al 62%<sup>2</sup>.

España es un país de baja prevalencia de hepatitis A, la incidencia de la enfermedad y la seroprevalencia de anticuerpos anti VHA ha decrecido manifiestamente en los últimos 10-15 años, sobre todo en la población menor de 25 años (tasas inferiores al 10%)<sup>3,6</sup>. Salvo la ocasional aparición de brotes en centros escolares, suele afectar a adultos jóvenes, que en su mayoría no están inmunizados, y se caracterizan por presentar un curso más severo y prolongado. La hepatitis A es una enfermedad de declaración obligatoria.

### DIAGNÓSTICO:

#### CLÍNICO:

La infección por VHA suele dar un cuadro agudo y autolimitado y muy raramente fallo hepático fulminante<sup>7</sup>. Este último es más frecuente en edades avanzadas, o en portadores de infección por el virus de la hepatitis B o del virus de la hepatitis C, especialmente si existe hepatitis crónica o cirrosis).

La infección suele ser silente o subclínica en niños, mientras que en los adultos puede variar desde formas leves a fulminantes. Las manifestaciones atípicas incluyen colestasis, recurrencia tras la recuperación, síntomas extrahepáticos y el posible desencadenamiento de enfermedades autoinmunes.

El periodo de incubación oscila entre 15 y 49 días, después comienza la fase sintomática con inicio de los síntomas prodrómicos que incluyen fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Menos frecuentes son la fiebre, cefalea, artralgias, mialgias y diarrea. En esta fase el virus se excreta por las heces siendo el individuo muy infectivo en este periodo. La infectividad dura unas tres semanas.

Entre unos días y una semana después los pacientes presentan acolia, coluria, ictericia y prurito. Los pródromos disminuyen cuando se instaura la ictericia. En el examen físico encontramos ictericia, hepatomegalia y menos frecuente esplenomegalia y linfadenopatías cervicales. La ictericia dura menos de 2 semanas y posteriormente se pasa a la fase de convalecencia que lleva a la recuperación clínica y bioquímica tras 2-6 meses.

Las infecciones anictéricas son 3,5 veces más probables que las ictericas, gran parte de las cuales ocurren en niños<sup>8</sup>.

En el examen de laboratorio encontramos elevación de aminotransferasas (que se inicia en la fase prodrómica), con niveles que suelen superar 500 u/l. El nivel sérico de bilirrubina no suele estar por encima de 10. El pico de hipertransaminasemia precede al aumento de bilirrubina.

#### SEROLÓGICO:

El diagnóstico de hepatitis aguda por VHA se establece por la presencia de anticuerpos anti VHA de clase IgM en un individuo con clínica sugestiva.

El anticuerpo anti VHA aparece al inicio de los síntomas, presenta un pico máximo durante la fase de aguda o inicio de la fase de

convalecencia y permanece positivo de 4 a 6 meses. Los anti VHA IgG aparecen en la fase de convalecencia inicial y permanecen detectables durante décadas. Indica una exposición previa e inmunidad contra el VHA. Títulos crecientes de antiVHA IgG indican una exposición reciente. La detección serológica es simple, fácil y menos cara que otras técnicas.

#### FORMAS EVOLUTIVAS:

Existen varias evoluciones atípicas de la infección por VHA, siendo las más destacadas la hepatitis recurrente y la colestasis prolongada.

La hepatitis A recurrente o polifásica ocurre en el 3 al 20% de los casos, y se caracteriza por una fase inicial de infección aguda, un periodo de remisión con descenso y normalización de los niveles de transaminasas (fase que dura entre 4 y 15 semanas), y fase de recurrencia posterior, con aumento de los niveles de aminotransferasas de más de 1000 U/L. En este caso, el RNA del virus es detectable en suero y se elimina en las heces. La causa no está bien definida, aunque suele afectar con mayor frecuencia a niños, ancianos e inmunodeprimidos. El pronóstico es muy bueno con recuperación completa.

La colestasis prolongada consiste en elevación persistente de la bilirrubina más allá de 12 semanas, junto con clínica de ictericia, prurito, astenia y pérdida de peso. Los niveles de aminotransferasas son habitualmente inferiores a 500 U/L. La recuperación es espontánea, aunque algunos autores recomiendan la utilización de corticoides para acelerar la recuperación de esta fase.

Manifestaciones extrahepáticas: las más comunes son rash evanescente y artralgias que ocurren aproximadamente en 11 y 14% de los pacientes. Otras: vasculitis leucocitoclástica, glomerulonefritis, artritis, crioglobulinemia, miocarditis, neuritis óptica, trombocitopenia, mielitis transversa....

#### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO:

La enfermedad es usualmente autolimitada por lo que el tratamiento es únicamente de soporte. Los pacientes que desarrollan infección fulminante requieren terapia de soporte agresiva y ser derivados a un centro que disponga de Unidad de Trasplante Hepático.

Aproximadamente el 85% de los pacientes tienen una recuperación clínica y bioquímica en tres meses y casi todos completan la recuperación a los seis meses<sup>9</sup>.

#### VACUNA DE LA HEPATITIS A:

Las tres vacunas de la hepatitis A disponibles en España contienen virus inactivados con formol, desarrollados en cultivos celulares *in vitro*. La inmunogenicidad es muy similar en las tres. Más del 95% de los adultos que son vacunados desarrollan anticuerpos dentro del mes inmediato a su administración. La protección inducida por la vacuna es de carácter permanente.

#### PERSONAS CON MAYOR RIESGO DE HEPATITIS A EN LAS QUE SE RECOMIENDA LA VACUNACIÓN:

- Viajeros a países con endemia alta o intermedia de hepatitis A.
- Hombres homosexuales.
- Adictos a drogas por vía parenteral.
- Personas con trastornos en los factores de coagulación o enfermedad hepática crónica.
- Personas que trabajan con primates infectados por VHA o con VHA en laboratorios de investigación.
- Personas que viven en comunidades con tasas altas o intermedias de hepatitis A.

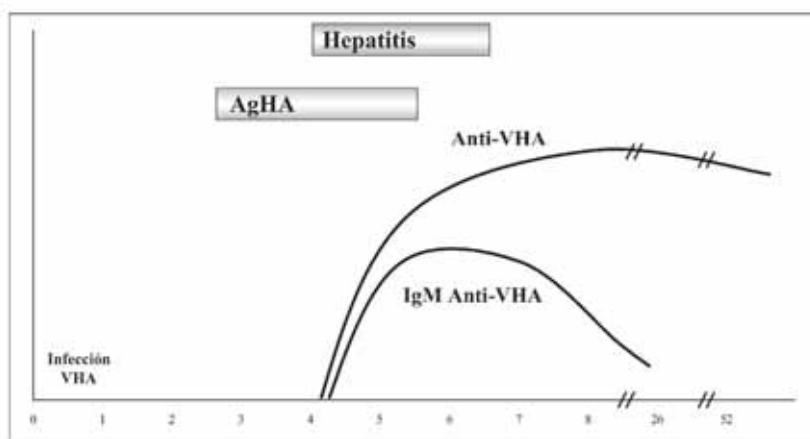
#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Lemon, SM, Cansen, RW, Brown, EA. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992; 10 suppl 1:S40.
2. Melnick J. History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 171( suppl 1): S2, 1995.
3. Suarez A, Navascues CA, García R, Peredo B, Miguel D, Menéndez MT, et al. Prevalencia de marcadores para virus de la hepatitis A y B en Gijón en población entre 6 y 25 años. *Med Clin (Barc)* 1996; 106:491-4.
4. Santana OE, Rivero LE, Liminana JM, Hernandez LA, Santana M, Martín AM. Estudio seroepidemiológico de la hepatitis A en Gran Canaria (España). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:170-3.
5. Gonzalez-Praetorius A, Rodríguez-Avial C, Fernández C, Pérez-Pomata MF, Gimeno C, Bisquert J. Prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara. ¿Es España un país de baja endemia? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 428-31.
6. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A, Batalla J, et al. Cambios en la seroprevalencia de la infección

por virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-1996. Implicaciones para nuevas estrategias vacunales. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:406-8.

7. Taylor, RM, Davern, T, Munoz, S, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006; 4: 1589.
8. Lednar W, Lemon S, Kirkpatrick J, Redfield R, Fields M, Kelly P: Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus Infections in adults. *Am J Epidemiol* 122:226, 1985.
9. Koff, Rs. Clinical manifestation and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10 suppl 1: S15.

## Hepatitis Aguda A



**FIGURA 1. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHA.**

Al comienzo de la infección, aparece el virus en la sangre. La IgM se detecta durante el período inicial de la enfermedad, cuando aparecen los síntomas. La IgG aparece en la fase de convalecencia y permanece durante décadas. Indica protección. VHA: virus de la hepatitis A. IgM: inmunoglobulina M, Ag: antígeno.

## DIAGNOSTICO DE LA HEPATITIS B

*José Luís Calleja Panero*

*Juan de la Revilla Negro*

*Fernando Pons Renedo*

*Servicio de Gastroenterología y Hepatología*

*Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda*

*Madrid*

En los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B. En el terreno del diagnóstico han aparecido nuevas versiones de los métodos serológicos de cribado y se han desarrollado nuevas técnicas moleculares más sensibles extraordinariamente útiles tanto en el diagnóstico como en la monitorización del tratamiento. En este capítulo se va a revisar como se realiza la evaluación de un paciente con hepatitis B con especial interés en la descripción de los métodos serológicos y moleculares

### Evaluación inicial

Los objetivos de la evaluación inicial son determinar la fase de la infección, la gravedad de la enfermedad y la necesidad de monitorización y/o tratamiento antiviral ( 1)

Debe incluir:

- Historia clínica detallada con especial interés hacia factores de riesgo: exposición a sangre o derivados, consumo de drogas, hábitos sexuales, tatuajes o historia reciente de realización de procedimientos médico-quirúrgicos invasivos. Igualmente es relevante conocer si existe historia familiar de hepatitis B o de cualquier hepatopatía
- Exploración Física intentando detectar signos de hepatopatía como ictericia, hepatoesplenomegalia u otros signos de hepatopatía compensada o descompensada
- Analítica inicial : debe incluir un estudio completo de distintas causas de hepatopatía ( autoanticuerpos, hierro , ferritina, transferrina, ceruloplasmina, cobre ) incluyendo las serologías , no solo para hepatitis B, sino también para hepatitis C y VIH
- Ecografía abdominal
- Evaluación del estadio de fibrosis mediante biopsia, elastografía hepática u otros métodos serológicos que será objeto de discusión en el siguiente capítulo

### Métodos Serológicos

La historia natural de la infección por virus B es compleja y dinámica de tal manera que las partículas virales detectables y los anticuerpos que se generan van cambiando durante las distintas fases de la infección. ( Figuras 1 y 2 )

En una primera fase denominada inmuno-tolerante suele ocurrir típicamente en niños y se caracteriza por unos niveles elevados de replicación viral en suero con niveles normales de transaminasas y ausencia de actividad histológica. En una segunda fase se produce una activación del sistema inmunológico que determina la presencia de niveles elevados y fluctuantes de transaminasas y durante la cual se puede producir daño histológico progresivo. Finalmente, existe una fase de portador asintomático que se caracteriza por la presencia de niveles bajos de replicación viral en suero con mínima o ausente actividad histológica asociada. Es necesario entender que es una enfermedad dinámica y un mismo paciente puede pasar de una fase a otra, pasando de la inactividad a la actividad y viceversa ( 2, 3)

Las pruebas serológicas más utilizadas son la determinación del antígeno de superficie ( HBsAg), anticuerpo contra el antígeno de superficie ( HBsAc), anticuerpo anti core ( HBcAc), antígeno e ( HBeAg) y anticuerpo contra el antígeno e ( HBeAc). Todas estas determinaciones son esenciales para diagnosticar la presencia de infección y establecer la situación actual de la infección.

Las técnicas que se utilizan para determinar estos marcadores se basan en la tecnología del ensayo inmunoenzimático, aunque en los últimos años se han desarrollado ensayos automatizados ( LIA o MEIA)

#### Antígeno de superficie del virus B ( HBsAg)

Es el marcador más importante que sirve para el diagnóstico de la presencia de infección. Todo paciente infectado tiene el HBsAg positivo . Aparece entre 3 y 6 semanas antes de la aparición de los síntomas .

La infección aguda se resuelve espontáneamente en más del 80% de los adultos infectados y en este caso el HBsAg suele desaparecer en el plazo aproximado de 2 meses después de la aparición de los síntomas

Sin embargo, cuando la infección aguda se produce en los niños, la cronicación es la norma siendo rara su resolución espontánea. En este caso la persistencia del HBsAg durante más de 6 meses es el criterio utilizado para definir infección crónica por el virus de la hepatitis B.

Existen pruebas de confirmación de la presencia de HBsAg que consisten en su neutralización con anticuerpos antisuperficie

#### Anticuerpos contra el antígeno de superficie ( HBsAc)

Aparecen habitualmente varias semanas después de la negativización del HBs Ag y significan curación. Son anticuerpos neutralizantes que permanecen a largo plazo y que confiere inmunidad. Frente a la reinfección cuando son mayores de 10 UI/ml.

Los individuos que no han pasado la infección pero han sido vacunados de manera efectiva desarrollan estos anticuerpos

#### Anticuerpo contra el Antígeno del Core ( HBcAc)

Son los primeros anticuerpos que se detectan durante la infección apareciendo casi simultáneamente a la aparición de los síntomas. Por ello, la determinación de los anticuerpos IgM frente al antígeno del core son los utilizados para el diagnóstico de infección aguda. Estos anticuerpos IgM persistentemente elevados durante meses y van progresivamente descendiendo hasta desaparecer en 12-14 meses

La determinación de los anticuerpos totales ( fundamentalmente IgG) frente al antígeno del core es un marcador de infección por virus B que permanece de manera indefinida tanto si persiste como si la infección se resuelve.

Por tanto en una persona que se ha inmunizado de manera natural ( es decir resolviendo una infección aguda) encontraremos un HBcAc positivo acompañando a los HBsAc protectores. Por el contrario, una persona vacunada tendrá HBsAc positivo pero el HBcAc será negativo ya que no ha pasado la infección por virus B

#### Antígeno e ( HBeAg)

Aparece habitualmente en la fase aguda en el periodo de incubación inmediatamente después de HBs Ag y antes de HBcAc. En las infecciones que se resuelven espontáneamente suele desaparecer a las 10-12 semanas de la aparición de los síntomas y precede a la desaparición del HBsAg.

Su presencia significa infección activa y se asocia a replicación alta, especialmente cuando la infección se cronifica

En nuestro medio es frecuente la mutación de la región precore. El cambio más común es una doble mutación que inhibe la expresión del gen preC/C y por tanto la producción del HBeAg

#### Anticuerpos frente al antígeno e ( HbeAc)

En la infección aguda la seroconversión del HBeAg, con la aparición de anticuerpos anti HBe significa el primer paso para la resolución de la infección y habitualmente se acompaña de un descenso muy importante en la replicación viral

En el caso de los pacientes con mutación de la región precore la aparición de anticuerpos HBe puede ocurrir en pacientes que continúa replicando

### **Determinaciones Moleculares**

#### DNA del virus B

Es el marcador directo de infección y por lo tanto el que establece de manera inequívoca la presencia de infección activa. Se correlaciona de manera muy fiable con la cantidad de virus en suero.

Aparece en la infección aguda en el periodo de incubación 2-4 semanas antes de la aparición del HBsAg y persiste elevado en las infecciones que se cronifican.

Es una herramienta esencial para el diagnóstico y clasificación del paciente además de un criterio esencial para la decisión sobre la necesidad de tratamiento. En las últimas guías de la EASL se establece que el paciente debe tener una carga viral mayor de 2000 UI/ml para tener indicación de tratamiento.

Es la herramienta esencial para el seguimiento del paciente durante el tratamiento y el objetivo de cualquier tratamiento antiviral es negativizar el DNA.

Existen diferentes métodos para la cuantificación del DNA. ( Figura 3) Las técnicas de hibridación han sido abandonadas por su escasa sensibilidad y en la actualidad se utilizan técnicas de PCR en tiempo real, que además de ser muy sensibles, tienen unos rangos de linealidad muy amplios permitiendo la medición de valores extremos. ( 4)

## Genotipo

El virus de la hepatitis B tiene una tasa de replicación muy elevada con una DNA polimerasa con muchos errores en la replicación. Esta situación produce que en el mismo individuo coexistan numerosas quasispecies

Se han identificado 8 genotipos ( desde A hasta H) con una distribución geográfica diversa. En nuestro medio los genotipos más frecuentes son el Ay el D y en extremo oriente los más frecuentes son el By el C. ( 4)

No existe una relación clara entre el genotipo y el pronóstico de la enfermedad . Hay algunos tratamientos como el interferón que parece que funcionan mejor en determinados genotipos.

En la actualidad no se determina más que en el contexto de estudios clínicos pero no en la práctica habitual

## Mutaciones del gen de la polimerasa

Se han descrito numerosas mutaciones en el gen de la polimerasa que confiere resistencia al tratamiento antiviral . El desarrollo de estas mutaciones determina la pérdida del beneficio clínico del tratamiento , estando acompañadas de un rebrote de la viremia y de una alteración de las transaminasas .que se produce de manera secuencial

Es esencial por tanto realizar un diagnostico de las mutaciones antes de que se produzca una alteración de las transaminasas

Existen diferentes técnicas moleculares para la detección de las mutaciones como la secuenciación . Sin embargo se ha desarrollado un método más sencillo llamado Line Probe Assay ( LIPA) , disponible comercialmente, que determina solo las mutaciones conocidas con una sensibilidad incluso mayor que la secuenciación.

En el momento actual es una determinación muy importante para el manejo del paciente en tratamiento antiviral ya que puede guiar la terapia de rescate

## **Significado Clínico de los marcadores del Virus B**

La hepatitis aguda por virus B se caracteriza por la aparición de DNA viral , HBsAg y Anti HBc por este orden . En las infecciones que se resuelven se suele producir la seroconversión HBe con desaparición del HBeAg y desarrollo del HBe Ac en 10-12 semanas y finalmente la seroconversión HBs que es la que confiere inmunidad . ( Figura 1 )

El desarrollo de HBsAc puede retrasarse hasta 2 meses después de la desaparición del HBsAg. En este periodo denominado ventana el único marcador de infección aguda puede ser el HBcAc IgM

La presencia de HBsAc y HBcAc significa inmunidad natural adquirida tras una infección. Sin embargo la presencia aislada de HBsAc suele significar inmunidad adquirida a través de una vacunación . ( Tabla 1 )

La infección crónica ( Figura 2 ) se suele definir por la presencia de HBsAg durante más de 6 meses. La infección activa con replicación se acompaña de un DNA positivo a títulos altos y alteración de las pruebas de función hepática . En la fase de inmunotolerancia el paciente suele tener niveles altos de replicación con transaminasas normales. ( Tabla 2)

El paciente llamado portador inactivo suele tener el HBsAg con un DNA bajo o incluso negativo.

## **Utilización de test de diagnostico en la practica habitual**

Todo paciente debe realizarse una serología completa y un DNA en el estudio inicial Si el paciente no recibe tratamiento debe ser monitorizado cada 6 meses con medición de la carga viral y del nivel de ALT

Según la guía de la EASL( 5) en el paciente tratado se debe monitorizar la función hepática y el DNA a las 12 y 24 semanas de iniciar el tratamiento para modificarlo si se produce una ausencia de respuesta o una respuesta parcial

Se debe determinar cada 6 meses el HBeAg y el HBsAg para valorar si ha existido seroconversión

En el caso de que se eleve la carga viral más de 1 log sobre el valor basal durante el tratamiento se debe realizar una determinación de mutaciones que no ayudaran a la elección del tratamiento adecuado

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Rotman Y, Brown TA, Hoofnagle JH Evaluation of the patient with Hepatitis B .Hepatology 2009; 49: 5 Suppl
- 2- Fried JJ, Heathcote EJ, Hepatitis B antigen positive chronic hepatitis B :natural history and treatment. Sem Liver Dis 2006;26: 116-119
- 3- Hadziyannis SJ Papatheodoridis GV Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B : natural history and treatment . Sem Liv Dis 2006: 26 ;130-141
- 4- Weiss J, Wu H , Farrenkoft B et al Real time Taqman PCR detection and quantitation of HBV genotypes A-G with the use of an internal quantitation standard J Clin Virol 2004: 30 86-93
- 5- EASL Clinical Practical Guidelines : Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 50 (2009) 227-242

Figura 1. Evolución de la infección aguda por VHB autolimitada

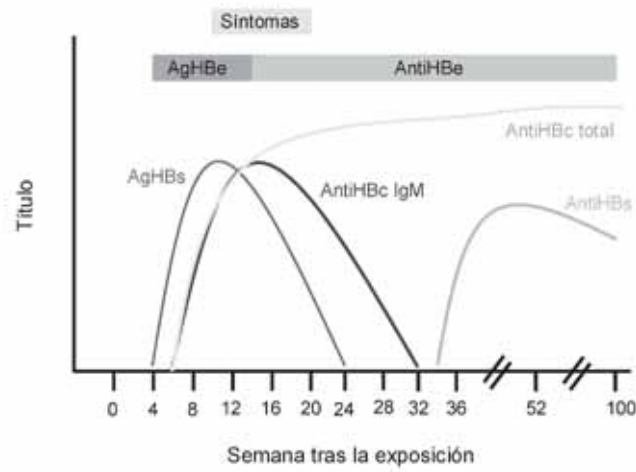


Figura 2. Evolución de la infección crónica por VHB con seroconversión antiHBe

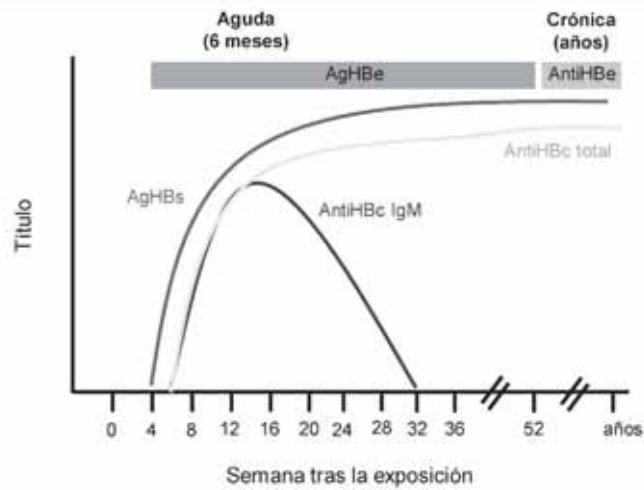


Figura 3. Rango dinámico de varios métodos de cuantificación del DNB VHB

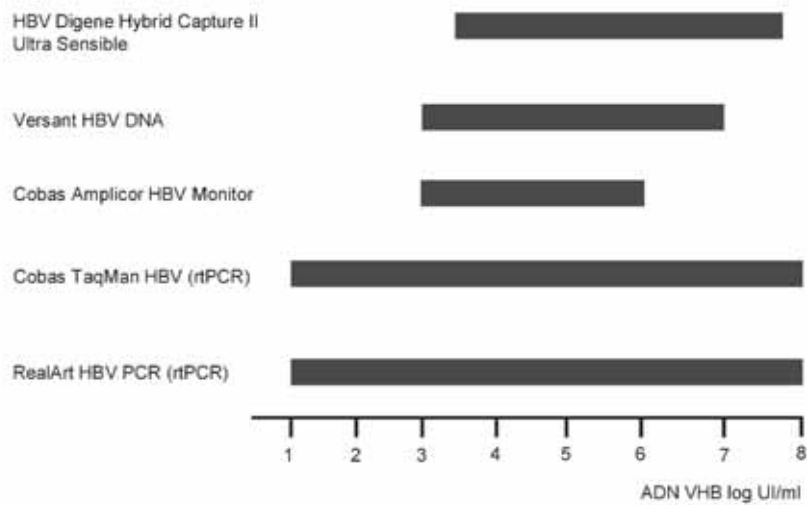


Tabla 1. Evolución serológica de la infección aguda por VHB

	AgHBs	AntiHBs	AntiHBc IgM	AntiHBc total	AgHBe	AntiHBe
Periodo de incubación	+	-	-	-	+	-
Hepatitis aguda	+	-	+	+	+	-
Hepatitis aguda en fase de resolución. Periodo ventana	-	-	+	+	-	+
Hepatitis aguda tardía. Fase de convalecencia	-	+	+	+	-	+
Infección pasada y resuelta. Inmunización.	-	+	-	+	-	+
Infección crónica	+	-	-	+	+/-	+/-

Tabla 2. Interpretación serológica de las fases de infección crónica por VHB

	AgHBs	AntiHBs	AntiHBc total	AgHBe	AntiHBe	ALT	DNA VHB
Fase de inmunotolerancia	+	-	+	+	-	Normal	>20000 UI/ml
Fase inactivo. Hepatitis crónica AgHBe+	+	-	+	+	-	Elevada	>20000 UI/ml
Fase de reactivación. Hepatitis crónica AgHBe-	+	-	+	-	+	Elevada	>2000 UI/ml
Portador inactivo	+	-	+	-	+	Normal	<2000 UI/ml
Vacunación	-	+	-	-	-		



## DIAGNOSTICO DE LA HEPATITIS C

Manuel García Bengoechea  
Hospital Donostia  
Donostia-San Sebastián

### INTRODUCCION.

La caracterización del virus de la hepatitis C (VHC) a finales de los años 80, permitió dar un paso fundamental para iniciar la detección de anticuerpos frente al VHC (Ac VHC) en los sujetos portadores de la infección. Estos estudios facilitaron la introducción de un test de cribaje cuyo primer logro, aplicado a los donantes de sangre, fue reducir la incidencia de hepatitis C posttransfusional, hasta un riesgo próximo a cero en la actualidad.

Los métodos de laboratorio de que se dispone en la actualidad nos permiten un diagnóstico sencillo, con análisis serológicos y virológicos cuya interpretación no resulta complicada.

Se pueden resumir en tres los parámetros que nos son útiles en la clínica diaria: los anticuerpos frente al VHC (AcVHC), el ARN del VHC (ARN VHC) y el genotipo del VHC. Otros métodos están escasamente extendidos, o se emplean casi exclusivamente en laboratorios de investigación.

### SEROLOGIA/VIROLOGIA DE LA INFECCION AGUDAY CRONICA.

En la figura 1 podemos apreciar la secuencia de fenómenos que suceden en la infección aguda que se resuelve. La elevación de ALT y la aparición de ARN VHC son prácticamente simultáneas, seguidas del inicio de clínica de hepatitis aguda, en los casos en los que se desarrollan síntomas. Más tarde se hacen detectables los AcVHC, cuyo título va en aumento en las siguientes semanas, para permanecer presentes probablemente de forma indefinida <sup>1</sup>.

Esta secuencia de hechos justifica que para el diagnóstico de infección aguda por VHC necesitemos investigar la presencia de ARN VHC, ya que cómo hemos visto, la aparición de los anticuerpos es posterior a la aparición de la clínica o de la elevación de ALT, y no serían detectables en caso de investigarlos precozmente. La posibilidad de detectar el ARN vírico ha facilitado que conozcamos el orden de los fenómenos que acontecen al comenzar la infección. El período de incubación hasta el desarrollo de síntomas es variable, pudiendo oscilar entre 4 y 8 semanas.

La infección se resuelve espontáneamente en aproximadamente un 25% de los casos, oscilando las diversas series entre un 15 y un 40%, pasando a la cronicidad en el resto. La fase aguda es con mucha frecuencia asintomática, al igual que las formas crónicas de la enfermedad en sus primeros años de evolución, hasta el eventual desarrollo de una enfermedad hepática importante.

En la Figura 2 podemos ver la evolución de los indicadores serológicos, ALT y de los síntomas, cuando la infección se cronifica. Los AcVHC y el ARN VHC permanecerán presentes durante años, mientras que la sintomatología y los niveles de ALT pueden oscilar en los años siguientes <sup>1</sup>.

Existen situaciones en las que los AcVHC están ausentes, existiendo infección por el VHC (ARN VHC presente), circunstancia que ocurre especialmente en personas inmunodeprimidas.

### UTILIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLOGICAS.

La determinación mediante pruebas de ELISA ha constituido un método fiable y de bajo coste, para la detección de los AcVHC. Los primeros tests, primera y segunda generación, tenían una especificidad limitada, por lo que durante años se confirmaba la presencia de anticuerpos mediante Inmunoblot. Con los test de ELISA de tercera generación, con una sensibilidad próxima al 100%, cayó prácticamente en desuso un método que nos confirmaba o no la presencia de anticuerpos. La posibilidad de detectar la presencia de ARN viral fue otra razón para que dejase de ser útil confirmar la positividad de los AcVHC <sup>2</sup>.

En los donantes de sangre, que constituyen un grupo de bajo riesgo, el valor predictivo positivo del cribaje mediante ELISA de 3ª generación es muy inferior a cuando se utiliza como test diagnóstico. Esta fue la razón para el empleo de un test de confirmación como el Inmunoblot. La difusión y simplificación de técnicas como la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) ha facilitado su uso como test que confirma la existencia de infección al detectar la presencia del ARN VHC, y cuya aplicación se utiliza no solo en el diagnóstico de los pacientes con hepatitis, sino también en el cribaje en los bancos de sangre.

Teniendo en cuenta los diferentes patrones que podemos encontrar, hay que considerar que el cribaje habitual utilizando AcVHC no siempre esclarece todas las situaciones. Existen posibilidades de falsos positivos (falsos positivos de AcVHC), y negativos (período ventana en la infección aguda). La ausencia de AcVHC con infección presente (ARN VHC positivo) puede darse también en pacientes inmunodeprimidos (hipogammaglobulinemia, infección VIH, tratamiento inmunosupresor) <sup>3,4</sup>.

En la práctica clínica la presencia de anticuerpos VHC debe completarse siempre con la detección del ARN del VHC (ARN VHC) que confirma en un sujeto la condición de portador de la infección. La ausencia de ARN VHC sérico en una sola ocasión no

descarta la presencia de infección VHC, por lo que debe confirmarse varias veces (que podrían ser 2-3 veces en 1 o 2 años). En este caso, de confirmada la presencia de AcVHC aislado, sin presencia de ARN VHC, puede interpretarse de dos formas: como una infección VHC resuelta, o como un resultado falso positivo del test para la detección de AcVHC. Los pacientes cuya infección VHC ha sido tratada y erradicada, tienen este mismo patrón serológico, con presencia probablemente indefinida de AcVHC, y ausencia de ARN VHC.

La determinación de anticuerpos de tipo IgM que en otras infecciones puede interpretarse como indicativo de diagnóstico de infección aguda, no lo es en el caso de la hepatitis C, ya que los AcVHC de tipo IgM prácticamente se detectan con la misma frecuencia en infecciones agudas y crónicas <sup>5</sup>.

Se puede resumir que el significado real de la determinación de AcVHC, y su utilidad, es ser indicativo de infección VHC, aunque no pueda discriminar si es presente o pasada.

## UTILIDAD DE LAS PRUEBAS MOLECULARES.

### ARN VHC.

1.- Determinación cualitativa. Es útil para confirmar la existencia de infección, suficiente si no tenemos planteado tratamiento antiviral. Tampoco tiene sentido su repetición salvo que cambios clínicos o analíticos puedan hacer sospechar una resolución espontánea de la infección, circunstancia que es muy infrecuente.

2.- Determinación Cuantitativa.

Viremia basal. Carece de ningún significado evolutivo respecto al pronóstico de la infección; tener mayor o menor viremia no condiciona cambios en la evolución de la enfermedad. Determinar la carga viral es de extraordinario interés antes de iniciar tratamiento antiviral, y en la monitorización del mismo. Valores altos o bajos tienen valor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral. Viremias por debajo de 600.000 ui/ml se consideran bajas, y pueden en general ser un factor positivo en la respuesta esperable.

Viremia durante el tratamiento. La viremia permite establecer la respuesta al tratamiento y su realización en las semanas 4, 12, 24, 48 y 72 (tratamientos de 48 semanas) permite disponer de criterios para establecer el tipo de respuesta (rápida, precoz, lenta, final del tratamiento, sostenida o permanente o erradicación de la infección VHC) o de recaída (intratratamiento o breakthrough, después del tratamiento). Esta sistematización ha permitido homogeneizar el manejo del tratamiento antiviral de la infección VHC. En el momento actual se emplea en general la cuantificación, salvo que no tengamos ningún planteamiento terapéutico y simplemente nos interese saber que el ARN VHC es positivo <sup>6</sup>.

En la **Tabla 1** están las diferentes interpretaciones que pueden hacerse con los resultados de ausencia o presencia de AcVHC y ARN VHC.

### GENOTIPO VHC.

El genotipo del VHC no tiene ninguna relevancia en el pronóstico de la infección crónica del VHC. En principio hay que destacar que todos tienen un comportamiento similar en este sentido.

Lo que hace trascendente y obligado del conocimiento del genotipo es que justifican una respuesta diferente al tratamiento, y marcan una duración diferente del mismo. Los que se conocen como "difíciles de curar" (genotipos 1 y 4) tienen establecida una duración del tratamiento de 48 semanas. Los genotipos "fáciles de curar" (el 2 y el 3) se tratan durante 24 semanas <sup>7</sup>.

## METODOS PARA LA DETECCION DE INDICADORES VIRICOS. AcVHC.

### Detección de AcVHC

Enzimoimmunoanálisis (ELISA).

Las pruebas basadas en enzimoimmunoanálisis utilizan antígenos específicos del VHC obtenidos por ingeniería genética (antígenos recombinantes) o mediante síntesis química (péptidos sintéticos). Fijados a micropocillos de una microplaza, se permite la unión específica de anticuerpos séricos para una posterior detección mediante una reacción enzimo-colorimétrica.

Desde 1989 se desarrollaron distintas generaciones de ELISA, hasta que en 1996 la tercera generación (ELISA-3) alcanzó la sensibilidad como para convertirse en el método estándar para la detección de AcVHC. El método detecta anticuerpos dirigidos contra epítomos localizados en el core y en proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5.

La sensibilidad de estos tests es del 99%. Su especificidad es también del 99% cuando se emplea para diagnóstico en grupos de pacientes inmunocompetentes con ARN VHC detectable <sup>8</sup>. En la población general la especificidad es inferior, así como entre los donantes de sangre, cuyo cribaje se ha implementado con la búsqueda de ARN VHC para garantizar la posible existencia de seronegativos con viremia positiva.

Inmunoblot Recombinante (RIBA).

Para la confirmación de la presencia de AcVHC se utiliza este método que enfrenta antígenos individualizados a la muestra problema, ofreciendo una gran especificidad.

La incorporación de técnicas de PCR al cribaje de infección por VHC ha hecho caer en desuso los test de confirmación de la presencia de anticuerpos (Inmunoblot)<sup>9</sup>.

#### **Detección del ARN VHC circulante.**

En la infección por el VHC la cantidad de ARN VHC circulante es pequeña, por lo que los métodos que se emplean para investigarlo tienen que amplificar la señal de hibridación. Los sistemas más utilizados para amplificar la diana son la transcripción inversa con reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), transcripción mediada por amplificación (TMA) o "branched" DNA.

En los últimos años se emplea la unidad internacional/mililitro como unidad de medida de la cuantificación de la viremia (ui/ml)<sup>10</sup>. Estos métodos pueden hacer una determinación "cualitativa", ARN presente o ausente, o bien "cuantitativa" midiendo la cantidad de copias de ARN circulando por mililitro de sangre. Los métodos cuantitativos han ido mejorando su sensibilidad en estos años a niveles de detección a partir de 10 ui/ml, utilizando métodos de PCR en tiempo real, que se basa en detectar en cada ciclo el producto amplificado. Estas técnicas son mucho más sensibles, tienen menos riesgo de contaminación por arrastre, y sobre todo unos límites dinámicos de cuantificación mucho más amplios, lo que las hace especialmente útiles para la monitorización del tratamiento. Las determinaciones "cualitativas" suelen detectar el ARN desde 50 ui/ml.

#### **Detección del antígeno "core" del VHC.**

Se trata de una técnica que cuantifica la proteína "core" de la nucleocápside del VHC. El nivel de antígeno se correlaciona bien con el de ARN VHC circulante. Su mayor ventaja es la sencillez y bajo coste de la determinación y su desventaja es que no es capaz de detectar cantidades de antígeno inferiores a un equivalente de 20.000 ui/ml de ARN VHC<sup>11</sup>. También se ha mostrado útil en el diagnóstico precoz de la infección aguda por VHC<sup>12</sup>.

#### **Determinación del genotipo del VHC.**

El VHC presenta una elevada variabilidad genética. Existen 6 genotipos diferentes del VHC que engloban cada uno de ellos dos o más subtipos relacionados. Existen varias formas de investigarlo, que se basan en una primera fase común de amplificación de regiones específicas del genoma del VHC. La posterior identificación de genotipos y subtipos se puede realizar mediante el análisis de la secuencia generada por el estudio de polimorfismo de la longitud de los fragmentos por la actuación de enzimas de restricción o mediante técnicas de hibridación con diferentes sondas específicas para cada genotipo y subtipo del VHC<sup>13</sup>.

La utilidad del conocimiento de los genotipos se extiende a estudios epidemiológicos, clínicos y terapéuticos.

#### **Determinación de cuasiespecies del VHC.**

Existen técnicas que permiten estudiar la diversidad genómica del VHC inducida por los errores de la ARN polimerasa vírica durante la fase de polimerización en el proceso de replicación vírica. La variabilidad genética del VHC es una de las razones que se esgrimen para explicar la elevada tasa de cronificación de la infección. Las variaciones genómicas del VHC inducirían la aparición de cambios en la estructura antigénica que impedirían su reconocimiento inmunitario, y la adecuada respuesta inmune para resolver la infección.

Son técnicas muy complejas que se aplican en estudios de investigación, y son realizadas por laboratorios muy especializados.

### **CONCLUSIONES.**

- 1.- Los AcVHC indican infección por el VHC, pasada o presente.
- 2.- La presencia del ARN VHC indica infección activa.
- 3.- La cuantificación de la viremia y conocer el genotipo son de obligado conocimiento si se va a tratar o se está tratando un paciente con infección VHC.

### **REFERENCIAS.**

- 1.- Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S65-73.
- 2.- Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:71-9.
- 3.- Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb;38(2):575-7.

- 4.- Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):290-300.
- 5.- Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 2:9-18.
- 6.- Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA.* 2007 Feb 21;297(7):724-32.
- 7.- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009 Apr;49(4):1335-74.
- 8.- Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001 Mar;8(2):87-95.
- 9.- Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology.* 1998 Jun;27(6):1700-2.
- 10.- Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang.* 1999;76(3):149-58.
- 11.- Seme K, Poljak M, Babic DZ, Mocolnik T, Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *J Clin Virol.* 2005 Feb;32(2):92-101.
- 12.- Laperche S, Le Marrec N, Simon N, Bouchardeau F, Defer C, Maniez-Montreuil M, Levayer T, Zappitelli JP, Lefrère JJ. A new HCV core antigen assay based on disassociation of immune complexes: an alternative to molecular biology in the diagnosis of early HCV infection. *Transfusion.* 2003 Jul;43(7):958-62.
- 13.- Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005 Oct;42(4):962-73.

**Tabla 1.- Interpretación resultados sero/virológicos en la infección VHC**

<b>AcVHC</b>	<b>ARN VHC</b>	<b>Interpretación</b>
+	+	Infección aguda o crónica
+	-	Infección VHC resuelta Niveles bajos en infección aguda Falso positivo de AcVHC
-	+	Infección aguda en fase precoz Infección crónica en inmunodeprimidos Falso positivo de ARN VHC
-	-	Ausencia de infección VHC

## Infección Aguda VHC: Resolución

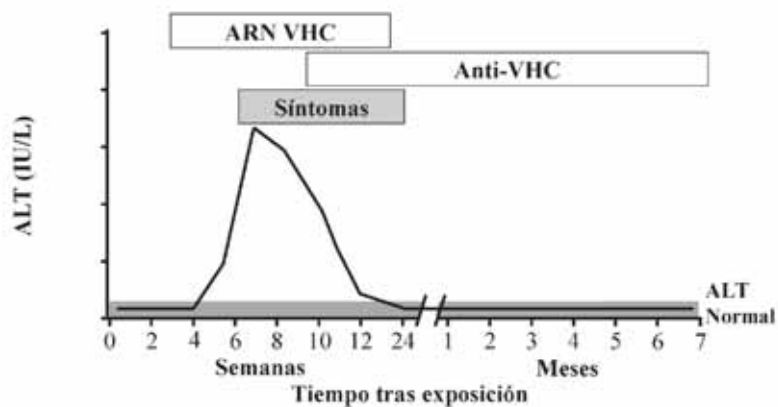


Figura 1

## Infección Aguda VHC: Cronicidad

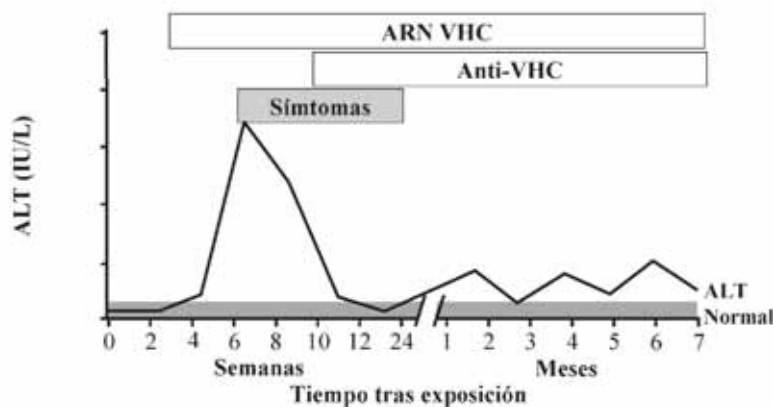


Figura 2

Figuras tomadas de: Hoofnagle JH. *Hepatology*. 1997;26:15S. Carithers RL Jr, et al. *Semin Liver Dis*. 2000;20:159-171. Pawlosky JM. *Hepatology*. 2002; 36(suppl 1):S65-S73.

## IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA HEPÁTICA Y DE LOS MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA MEDIR LA FIBROSIS

*Stella Maris Martínez y Xavier Forn.*

*Unidad de Hepatología. IDIBAPS y Ciberehd, Hospital Clínic de Barcelona.*

La biopsia hepática es considerada el estándar de referencia en la evaluación del grado (inflamación) y el estadio (fibrosis) de lesión en la hepatopatía crónica, parámetros importantes para tomar decisiones terapéuticas y establecer un pronóstico. Su principal limitación es que representa una pequeña parte del hígado (1/50.000) y por lo tanto, está sujeta a error. A esto se agrega la variabilidad intra- e interobservador del examen histológico y la morbilidad del método (dolor en un 20% y complicaciones mayores, como sangrado o hemobilia en 0.5% de los pacientes). Por esta razón, tiene poca aceptabilidad, particularmente si requiere ser repetida a lo largo del tiempo. El diagnóstico no invasivo de la fibrosis debería basarse en marcadores de fácil obtención, reproducibles, y precisos en la predicción de los diferentes estadios.

### 1. Métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática

#### *Marcadores serológicos de rutina*

Los estudios que utilizan estos tests se basan en variables que reflejan las consecuencias del daño hepático más que su fisiopatología, en su mayoría se han enfocado en pacientes con hepatopatía avanzada (puentes de fibrosis ó cirrosis) y han combinado marcadores como edad, recuento plaquetario, razón AST/ALT y tiempo de protrombina. Diversos estudios basados en grandes cohortes de pacientes han mejorado considerablemente la precisión de estos tests (Tabla 1). Algunos de los scores combinan tests de laboratorio con biomarcadores de fibrosis, lo que incrementa su precisión y permiten la clasificación del 50-70% de los individuos con un alto valor predictivo positivo y negativo.

#### *Biomarcadores de fibrosis*

La activación de las células estrelladas en miofibroblastos proliferativos, fibrogénicos y contráctiles es el evento dominante en la fibrogénesis hepática. La fibrosis progresa cuando hay un desequilibrio entre la degradación y la producción de matriz extracelular. Los niveles séricos de citoquinas fibrogénicas, proteínas de matriz extracelular, y sus productos de degradación están significativamente incrementados en casos de fibrosis avanzada (puentes de fibrosis ó cirrosis). Los marcadores utilizados miden productos de síntesis ó degradación de matriz extracelular y enzimas que regulan su producción o modificación: ácido hialurónico, colagenasas séricas y sus inhibidores tisulares (TIMP), y citoquinas profibrogénicas (como por ejemplo TGF $\beta$ 1). Algunas limitaciones de estos biomarcadores es su falta de sensibilidad en los estadios iniciales de fibrosis, y su falta de especificidad: pueden reflejar fibrogénesis en otros órganos y estar afectados por insuficiencia renal o hepática.

#### *Técnicas de imagen*

Recientemente, el análisis de imágenes por TC (Fibro-TC) procesadas para definir la distribución y el estadio de fibrosis se ha utilizado para predecir fibrosis en pacientes con HCC. Se demostró una buena precisión para identificar fibrosis avanzada, con un área bajo la curva (AUC) > 0.85, y se halló que una distribución heterogénea de la fibrosis hepática estaba asociada a una baja exactitud diagnóstica. Esta técnica la ventaja del análisis total del hígado, pero consume tiempo y es costosa. En los últimos años se ha usado ampliamente la elastografía transitoria (ET) para evaluar la rigidez hepática (Fibroscan®). Por este método, una vibración transmitida al tejido induce una onda elástica cuya velocidad de propagación está directamente relacionada con la rigidez tisular hepática, medida en kilo Pascales (kPa) (Fig 1). El método es rápido, reproducible y valora una gran porción de tejido. Fracasa en individuos con obesidad mórbida, con espacios intercostales pequeños ó con ascitis. La presencia de necroinflamación puede incrementar significativamente sus valores, como se ha demostrado en pacientes con hepatitis aguda y en la colestasis extrahepática. A pesar de estas limitaciones, varios estudios han demostrado la precisión de la ET para identificar fibrosis significativa ó cirrosis (7) (Tabla 2).

También se ha utilizado el análisis de las imágenes obtenidas por resonancia magnética hepática (MRI) para evaluar la fibrosis: MRI con contraste, MRI de difusión ponderada y elastografía por resonancia magnética. La MRI contrastada ha demostrado ser muy precisa en visualizar la arquitectura hepática. La resonancia magnética con imágenes de difusión ponderada evalúa la libertad de difusión de protones de agua en el tejido, y la fibrosis avanzada debería resultar en una reducción de la cantidad de protones de agua. La elastografía por resonancia magnética, obtiene la imagen de las características de propagación de las ondas elásticas. Recientemente, dos estudios han demostrado su alta sensibilidad y especificidad para detectar fibrosis significativa en pacientes con hepatopatía crónica. El método evalúa la totalidad del hígado, no requiere ventana acústica y es operador- independiente, aunque es costoso y consume tiempo.

## 2. Evaluación no invasiva de fibrosis hepática en diferentes situaciones clínicas

### *Hepatitis crónicas*

En un estudio de 251 pacientes con HCC, la ET demostró una alta precisión diagnóstica para fibrosis significativa (F2-F4) y cirrosis (F4), con AUC para fibrosis significativa (F2) ó cirrosis (F4) de 0.79 y 0.97, respectivamente. Los puntos de corte para fibrosis significativa (F2) y cirrosis (F4) fueron 8.7 kPa y 14.5 kPa, respectivamente. El uso de dos ó más métodos consecutivos ha demostrado un incremento en la precisión diagnóstica del método individual. Resultados similares fueron obtenidos por la combinación de Fibrotest y APRI en pacientes con HCC. Castera y colaboradores investigaron el rendimiento del Fibroscan® solo ó en combinación con Fibrotest y APRI en 183 pacientes con HCC. El mejor rendimiento para fibrosis significativa (F2) y cirrosis (F4) fue obtenido por la combinación de ET con Fibrotest, con AUC de 0.88 y 0.95, respectivamente (8).

### *Enfermedad hepática alcohólica*

La enfermedad hepática alcohólica tiene un amplio espectro de daño hepático, desde la esteatosis hepática a la cirrosis. La evaluación no invasiva de la fibrosis hepática tiene implicaciones pronósticas. La biopsia hepática, sin embargo, es necesaria para diagnosticar hepatitis alcohólica, lo que es importante en individuos con consumo activo de alcohol debido a que pueden beneficiarse del tratamiento con corticoides. También es importante recordar que la distribución de la fibrosis hepática es diferente de la que se observa en pacientes con HCC (la fibrosis perisinusoidal y perivenular es frecuente en la enfermedad hepática alcohólica) y que la necroinflamación y la esteatosis pueden ser significativas en estos individuos.

Se han utilizado varios tests de laboratorio para evaluar la fibrosis, incluyendo los índices PGA y PGAA, ácido hialurónico, Fibrometer y Hepascore (Tabla 3). Naveau y colaboradores analizaron scores que incluyen biomarcadores séricos (Fibrotest, Fibrometer, Hepascore) para evaluar la fibrosis. En más de 200 pacientes con biopsia hepática, el AUC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis fue superior a 0.80 y 0.90 para todos los tests, respectivamente. El uso simultáneo de dos tests mejoró los valores predictivos. En otro estudio, Nguyen-Khac y col. evaluaron la fibrosis hepática con ET y varios tests serológicos (Fibrotest, Fibrometer, Hepascore, APRI, PGA, PGAA y ácido hialurónico) en 103 pacientes alcohólicos. La ET demostró la mejor exactitud diagnóstica. Los valores de los puntos de corte para identificar fibrosis significativa y cirrosis fueron superiores comparados con los pacientes con HCC. Esto último podría ser explicado por la distribución particular de la fibrosis hepática en estos pacientes y enfatiza la necesidad de puntos de corte específicos para cada enfermedad.

### *Hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH)*

El espectro de NAFLD es amplio: desde la esteatosis a la esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Aunque la mayoría de los pacientes están en el "extremo leve", la identificación de fibrosis es relevante para el pronóstico e inclusión en tratamientos emergentes. En pacientes con NASH, las variables más frecuentemente asociadas con fibrosis significativa son edad, diabetes, incremento en la resistencia a la insulina (HOMA), la razón AST/ALT, recuento plaquetario, índice de masa corporal y ácido hialurónico. Varios scores evaluados en el contexto de NAFLD funcionan bien para detectar fibrosis avanzada. Recientemente, la utilidad del score ELF (Enhanced Liver Fibrosis) ha sido validada en una cohorte de 196 pacientes con NAFLD. Se demostró un rendimiento diagnóstico (AUC) de 0.90 para identificar fibrosis severa, de 0.82 para fibrosis moderada y 0.76 para ausencia de fibrosis. Más del 80% de las biopsias hepáticas podrían haber sido evitadas con la aplicación de este score (6).

### *Enfermedades hepáticas colestásicas y metabólicas*

Corpechot y col. evaluaron la ET en 101 pacientes con colestasis crónica, principalmente cirrosis biliar primaria (CBP) y algunas colangitis esclerosantes (CE): la medición de la rigidez hepática identificó en forma muy precisa fibrosis avanzada y cirrosis (Tabla 2). Esto es relevante para el pronóstico de las enfermedades colestásicas crónicas que depende, al menos en parte, de la extensión de la fibrosis hepática. La mayoría de los scores séricos de fibrosis desarrollados para HCC no son apropiados para CBP ó CEP debido a que las variables son influenciadas por la colestasis. El score ELF ha sido recientemente validado en una extensa cohorte de pacientes con CBP. Se recolectaron biopsias hepáticas seriadas y muestras séricas regularmente en 161 individuos con CBP en un periodo de 7 años. Se evaluó su exactitud para identificar fibrosis significativa y cirrosis, y predecir la evolución clínica. La correlación del score ELF con la histología fue aceptable, con un AUC de 0.76 para predecir cirrosis (Ishak 5-6) y de 0.75 para predecir fibrosis significativa (Ishak 3-6). Un estudio reciente evaluó el rendimiento del recuento plaquetario, los niveles de ferritina, AST, y también marcadores directos de fibrogénesis (ácido hialurónico y colágeno tipo IV) para identificar fibrosis avanzada en pacientes con hemocromatosis hereditaria. A pesar del tamaño de la muestra (n=56), una concentración elevada de ácido hialurónico (> 46.5 ng/ml) fue 100% sensible y específica para identificar pacientes con cirrosis, en individuos con niveles de ferritina superiores a 1000 ug/L.

### *Cirrosis hepática*

Es importante enfatizar que el rendimiento de una prueba puede variar dependiendo de la etiología de la cirrosis. Uno de los tests que ha sido utilizado y validado más extensivamente es el score ELF, que incluye el propéptido aminoterminal de colágeno tipo III, ácido

hialurónico y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1). En el primer estudio de gran escala que evaluó su exactitud diagnóstica más de 1000 pacientes con diferentes etiologías de hepatopatía crónica y biopsia hepática fueron incluidos. El estudio reveló que el test es útil para identificar estadio 3 y 4 de fibrosis, con un AUC de 0.77 para HCC, 0.87 para pacientes con NAFLD y 0.94 para pacientes con hepatitis alcohólica (6). La ET ha demostrado también una exactitud alta en el diagnóstico de cirrosis. A pesar de la posible interferencia de la esteatosis hepática en la medición de la rigidez, varios estudios han demostrado que el diagnóstico de cirrosis utilizando Fibroscan® es adecuado también para pacientes con cirrosis alcohólica. En una serie que incluía 775 pacientes con hepatopatías crónicas, el valor diagnóstico de la ET (evaluado por el AUC) para identificar cirrosis fue de 0.95 en la población total, 0.96 en infectados por virus C, 0.90 en infectados por virus B y 0.96 en pacientes con esteatohepatitis alcohólica ó no alcohólica. Los puntos de corte óptimos para rigidez hepática varían según la etiología, lo que podría explicarse la distribución diferente de la fibrosis hepática en el NASH y en la hepatopatía alcohólica comparada con la hepatitis crónica. Otro aspecto importante es evaluar si la rigidez hepática correlaciona con la hipertensión portal. Un estudio de 165 pacientes con cirrosis demostró que la ET podría ser útil para identificar pacientes con varices esofágicas: un valor de rigidez por debajo de 19 kPa fue altamente predictivo de ausencia de varices grandes, con un valor predictivo negativo de 93%. Los datos concuerdan con la buena correlación entre rigidez y gradiente de presión venosa hepática. Vizzuti y col. evaluaron la habilidad de la ET para predecir hipertensión portal severa (HVPG  $\geq$  10 mmHg) en 61 pacientes con HCC. Hubo una fuerte correlación entre ET y HVPG ( $r = 0.81$ ,  $P < 0.0001$ ), aunque no óptima para valores por arriba de 12 mmHg (Fig 2). Sin embargo, una rigidez hepática de 13.6 kPa tuvo una sensibilidad de 97% para identificar clínicamente hipertensión portal significativa (HVPG  $\geq$  10 mmHg). En un estudio similar realizado en 44 pacientes con cirrosis por virus C y en 48 individuos con cirrosis alcohólica, también se demostró una buena correlación entre la medición de la rigidez hepática y HVPG.

#### *Trasplante hepático y recurrencia de hepatitis C*

En pacientes trasplantados, algunas de las variables incluídas en los scores (ALT, recuento plaquetario, colesterol, etc.) pueden variar debido a causas no relacionadas con el depósito de colágeno en el injerto hepático. En este contexto, el Fibroscan constituye una herramienta prometedora. Un estudio incluyó una cohorte de 124 recipientes de trasplante hepático con infección por virus C a quienes se efectuó 169 biopsias hepáticas y 129 estudios de hemodinamia hepática, pareados con mediciones de rigidez hepática. La presencia de hipertensión portal (gradiente venoso hepático, HVPG  $\geq$  6 mmHg) fue indicadora de fibrosis hepática avanzada (F2). Hubo una buena correlación entre la presión portal y la rigidez hepática; el AUC para el diagnóstico de hipertensión portal fue de 0.93. Usando un punto de corte de 8.5 kPa, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para identificar hipertensión portal fue 0.90 (10).

### **3. Evaluación dinámica de enfermedades hepáticas mediante marcadores no invasivos de fibrosis hepática: historia natural, pronóstico y respuesta al tratamiento.**

El potencial uso de estos marcadores para el seguimiento y monitorización de pacientes a lo largo del tiempo e identificar riesgo de progresión de enfermedad (descompensación clínica, carcinoma hepatocelular) es de crucial importancia. El valor pronóstico de Fibrotest, FibrometerA y Hepascore basales fue comparado en una cohorte de 218 pacientes con hepatopatía alcohólica y una media de seguimiento de 8 años. Los tres tests lograron la misma exactitud diagnóstica (de valor pronóstico comparable a la histología hepática) para el "end point" del estudio (sobrevida): el AUC osciló entre 0.77 y 0.80. En otro contexto, Mayo y col. demostraron que el score ELF podía identificar pacientes con CBP en riesgo de descompensación. En este estudio, se recolectaron biopsias hepáticas seriadas y muestras séricas en el tiempo (media de 7 años). El "end point" del estudio fue la progresión definida por la aparición de varices, descompensación clínica, trasplante hepático ó muerte de causa hepática. La probabilidad de desarrollar un evento clínico correlacionó significativamente con el ELF basal, y fue muy pequeña (8%) en individuos con un score bajo, comparado a un 46% en aquéllos con un score alto.

Uno de los tópicos de interés es el valor de estos marcadores para evaluar el efecto del tratamiento en el daño hepático, y particularmente en la fibrosis. La mayoría de estudios se han enfocado en hepatitis C y B, debido a que hay un tratamiento específico y una clara definición de respuesta. El uso de marcadores de fibrogénesis podría ser más preciso debido a su directa relación con la producción y degradación del colágeno. Un score que combina al propéptido sérico del colágeno tipo III (PIIINP) y a la metaloproteinasa de matriz 1 (MMP-1) para evaluar cambios de fibrosis durante el tratamiento antiviral resultó de utilidad en una cohorte de pacientes con HCC. Al final del seguimiento, el índice PIIINP/MMP-1 disminuyó significativamente en respondedores mientras que permaneció estable en no respondedores. Desafortunadamente, en este estudio no se disponía de biopsia hepática de seguimiento y por lo tanto, la mejoría en los marcadores no podría correlacionarse con la fibrosis hepática. Resultados similares se obtuvieron en una cohorte de 130 pacientes infectados por virus C tratados con interferón pegilado alfa más ribavirina: el score ELF disminuyó significativamente al final del seguimiento en pacientes que lograron una respuesta virológica sostenida, mientras que permaneció similar en no respondedores. Estos últimos resultados concuerdan con los cambios de Fibrotest y ET observados en un grupo de 112 pacientes con HCC que recibieron tratamiento antiviral. La combinación de marcadores de fibrosis podría ser útil para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta a los cambios en el estilo de vida. En el futuro, el efecto del tratamiento antifibrótico podría también ser monitorizada mediante biomarcadores de fibrosis (Fig 2).



**Tabla 1.** Variables incluídas en varios métodos no invasivos para evaluar fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C

Score	Variables
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, alfa-2-macroglobulina
Forns	Edad, GGT, colesterol, plaquetas
APRI	AST, plaquetas
Sud	AST, colesterol, HOMA, edad, consumo alcohólico
Lok	AST/ALT, plaquetas, INR
FIB-4	Edad, ALT, AST, plaquetas
Hepascore	Edad, sexo, alfa-2-macroglobulina, hialurónico, bilirrubina, GGT
Fibrometer	Plaquetas, tiempo de protrombina, macroglobulina, AST, hialurónico, edad, urea
ELF	Propéptido N-terminal de colágeno tipo III, ácido hialurónico, TIMP-1, edad
HALT-C	Acido hialurónico, TIMP-1, plaquetas

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transpeptidasa; TIMP-1: inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1

**Tabla 2.** Estudios que evalúan la exactitud diagnóstica de la ET para identificar pacientes con fibrosis significativa ó cirrosis

Etiología	Pacientes (n)	Punto de corte para $F \geq 2$ (kPa)	AUC $F \geq 2$	Punto de corte para $F4$ (kPa)	AUC $F4$	Referencia
VHC	1369*	7.1-8.7	0.79-0.83	12.5-14.5	0.90-0.97	(3, 8)
VHC-TOH	124	8.5	0.90	12.5	0.98	(3)
VHC-VIH	72	-	-	11.8	0.97	(3)
CBP/CEP	70/28	7.3	0.92	18.5	0.97	(3)
Todas las etiologías	1007			14.6	0.95	(7)

\*combinación de tres estudios

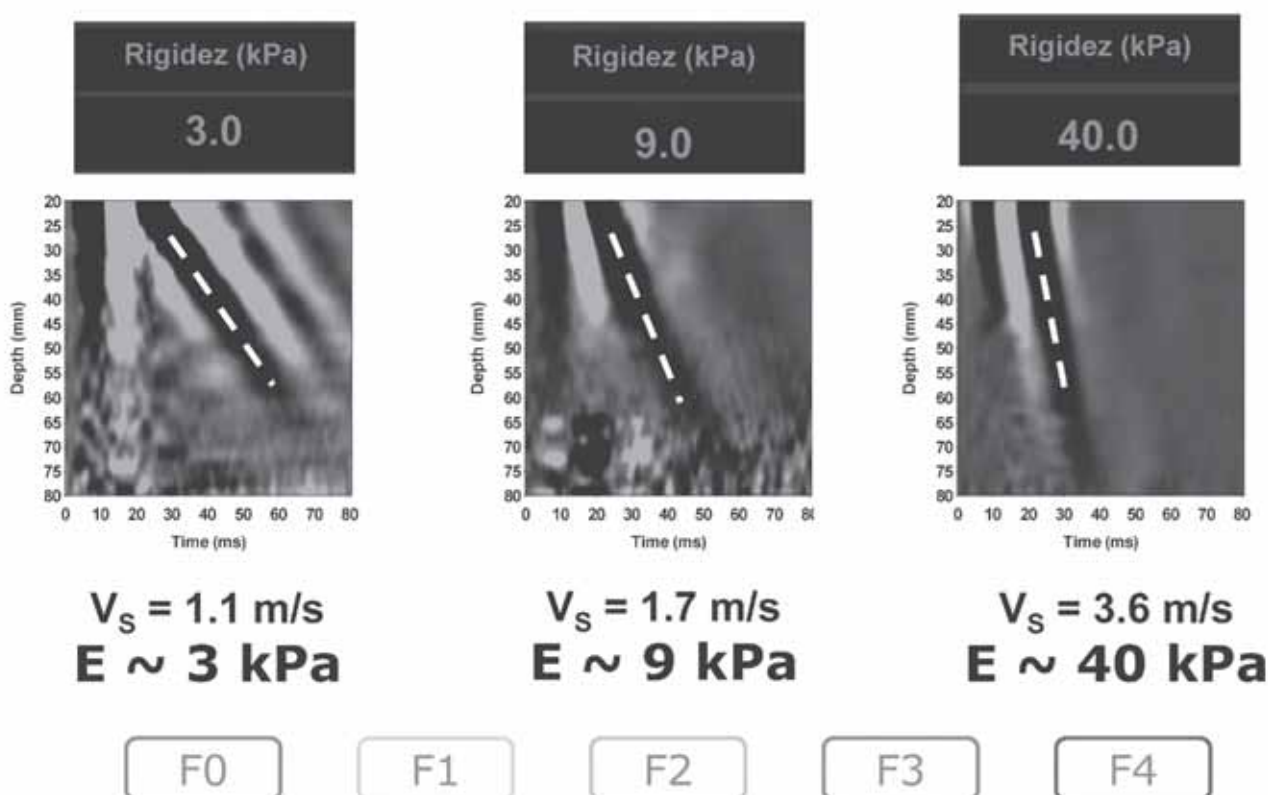
**Tabla 3.** Scores que combinan tests de laboratorio de rutina y biomarcadores de fibrosis para evaluar fibrosis hepática en hepatopatía alcohólica.

Scores	Variables
PGAA	Tiempo de protrombina, GGT, apoA1, y alpa-2 macroglobulina
APRI	AST, plaquetas
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, alfa-2-macroglobulina
Hepascore	Edad, sexo, alfa-2-macroglobulina, hialurónico, bilirrubina, GGT
Fibrometer	Plaquetas, tiempo de protrombina, macroglobulina, AST, hialurónico, edad, urea

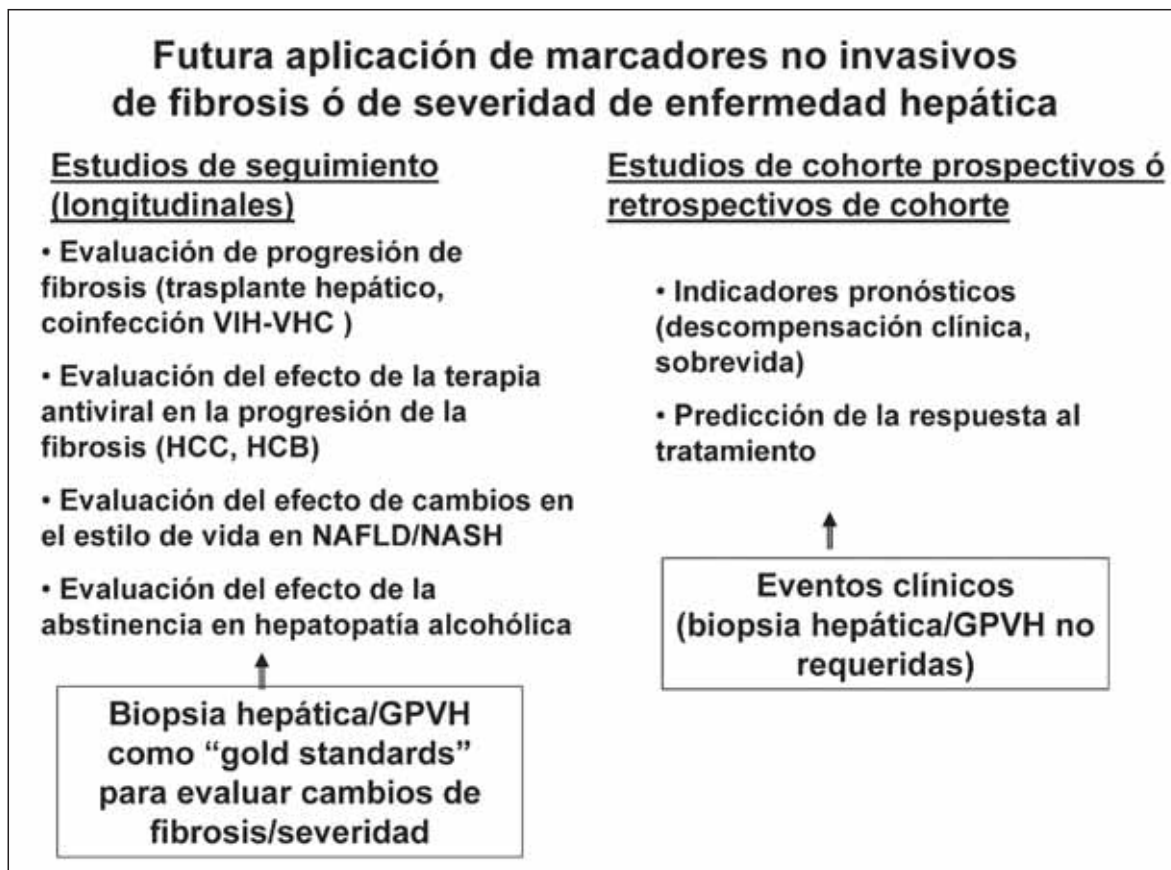
### Bibliografía

1. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457.
2. Forns X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy. 2 ed. 2003. 145-151.
3. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992.
4. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
5. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
6. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713.
7. Martinez SM, Carrión JA and Forns X. Non invasive methods for diagnosis of liver fibrosis. In Buti M and Esteban R, eds. BC)VH Viral hepatitis, IX International Symposium on viral hepatitis. AG Rupem S. Coop Madrid, 2008: 280-294
8. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
9. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006; 55: 1650-1660.
10. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791-1798.
11. Martinez SM, Fernandez-Varo G, Domínguez M, Bataller R, Sampson E, Jimenez W, Sánchez-Tapias JM, Forns X. Impact of antiviral treatment on non-invasive predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [Abstract]. *Hepatology* 2007;46 (Suppl).

Figura 1. Evaluación de fibrosis hepática por elastografía transitoria. V: velocidad; F: estadio de fibrosis (0 to 4).



**Figura 2.** Potencial aplicación de marcadores no invasivos de fibrosis hepática en el futuro. HCC: hepatitis crónica C, HCB: hepatitis crónica B, NAFLD/NASH: hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica, ALD: enfermedad hepática alcohólica, GPVH: gradiente de presión venosa hepática.



## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

*Maria Buti*

*Servicio de Hepatología.*

*Hospital General Universitario Valle Hebrón y Ciber-ehd del Instituto Carlos III*

*Barcelona*

La introducción de nuevos y potentes antivirales orales para el tratamiento de la hepatitis crónica B ha aumentado las indicaciones de tratamiento y ha motivado la revisión de las guías de consenso internacionales y las recomendaciones de los expertos y Sociedades Científicas (1-4). La Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL) han publicado a inicios del año 2009 las nuevas recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis B (2). Esta guía ha unificado los criterios de tratamiento, tanto para pacientes HBeAg positivo como para HBeAg negativo y ha incluido todos los fármacos disponibles para el tratamiento de la Hepatitis crónica B. En resumen, existen dos tipos de fármacos, los interferones bien standard o pegilados y los análogos de los nucleos(t)idos. Los primeros tienen una acción doble, antiviral e inmunomoduladora, se administran por vía subcutánea y durante un periodo de tiempo limitado a un año. Los análogos de los nucleos(t)idos son varios, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir se administran por vía oral y durante largos periodos de tiempo incluso probablemente de forma indefinida. En general carecen de efectos adversos importantes y pueden administrarse tanto en pacientes con enfermedad hepática compensada como descompensada (2).

El tratamiento de la hepatitis crónica B, las ventajas e inconvenientes de estos fármacos han sido revisados en múltiples publicaciones por lo que me gustaría centrar este artículo en algunos aspectos más clínicos que a menudo ocasionan discusiones en la práctica diaria como son aquellos pacientes que se deben tratar y en que momento debe iniciarse el mismo. Ello servirá de base para en esta revisión actualizar el tratamiento de esta enfermedad

### ¿Qué Pacientes con Hepatitis B deben recibir tratamiento?

Los pacientes con hepatitis B desde el punto de vista terapéutico pueden catalogarse en tres grupos: a) aquellos en los que existen evidencias objetivas de que requieren tratamiento ya que este es beneficioso, b) aquellos pacientes en los que el tratamiento es recomendable pero no obligado y finalmente c) aquellos que no precisan tratamiento.

Existe un subgrupo de pacientes que sin duda requieren tratamiento. Estos son los pacientes con cirrosis hepática y complicaciones asociadas, los pacientes con cirrosis hepática o fibrosis avanzada con presencia de DNA-VHB sérico, los pacientes con hepatitis B que deben recibir tratamiento inmunosupresor y los pacientes con insuficiencia hepática aguda (4-9). Es evidente que estos pacientes requieren tratamiento ya que están afectados de condiciones graves que pueden ocasionar la muerte. Los beneficios del tratamiento con antivirales orales se han publicado en estudios de cohortes de casos clínicos y no parecen existir efectos indeseables. Debido a la gravedad de la enfermedad no existen estudios aleatorizados que comparen el tratamiento frente a no tratamiento ya que probablemente no sería ético. Los interferones están contraindicados en pacientes con fallo hepático agudo y cirrosis descompensada y probablemente su eficacia es inferior en pacientes con cirrosis y evidencia bioquímica de esta enfermedad.

En los pacientes con cirrosis compensada o con fibrosis avanzada y presencia de DNA-VHB en el suero, el pronóstico es malo y las posibilidades de descompensaciones importantes. Un estudio prospectivo aleatorizado publicado por Liaw y cols (4) en pacientes con estas características demostró los beneficios del tratamiento prolongado evitando la progresión de la enfermedad y disminuyendo el riesgo de desarrollar complicaciones. Existen discrepancias sobre el nivel de DNA-VHB necesario para iniciar tratamiento, mientras que las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) recomiendan tratar a los pacientes con niveles > 2000 IU/mL, la guía de la EASL, solo requiere la presencia de DNA-VHB independientemente de los niveles de viremia para indicar tratamiento (1-3). Los estudios sobre historia natural de la hepatitis B muestran una asociación entre niveles de DNA-VHB 2000 IU/mL y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y desarrollo de cáncer hepático y de mortalidad de causa hepática (6-8)

Los sujetos HBsAg positivo que van a ser tratados con inmunosupresores o quimioterapia deben recibir profilaxis con antivirales orales, desde el inicio del tratamiento y hasta un mínimo de 6 meses después de finalizar el tratamiento. Además se recomienda determinar el DNA-VHB y evaluar la posible existencia de enfermedad hepática antes de instaurar el tratamiento antiviral. Sin profilaxis específica, la reactivación del VHB es muy frecuente, ya que se ha observado en casi el 40% de los pacientes HBsAg positivo y la tasa de mortalidad del 6%. En los pacientes que van a recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales potentes como rituximab, el riesgo de reactivación del VHB es todavía más elevado y en esta situación se recomienda determinar los anticuerpos antiHBc, el DNA-VHB y si alguno de ellos fuera son positivos iniciar profilaxis frente al VHB (9-10).

En otro subgrupo de pacientes, el tratamiento está claramente indicado. Son los pacientes con hepatitis crónica B y valores de ALT elevados y de DNA-VHB superiores a 2000 UI/ml. Los criterios para tratar a estos pacientes son iguales tanto para los casos HBeAg positivo como para los HBeAg negativo. En estos pacientes se aconseja utilizar o bien interferon o un potente antiviral con bajo riesgo de resistencias.

Finalmente existe otro subgrupo de pacientes en los que el tratamiento no está indicado. Son los sujetos en fase de inmunotolerancia que usualmente son jóvenes, presenta muy escasa o nula actividad inflamatoria y fibrotica en la biopsia hepática. Suelen ser HBeAg positivo y tener valores de ALT normales. Lo mismo ocurre con los portadores inactivos del VHB que presentan valores persistentemente normales de ALT y niveles de DNA-VHB indetectables o inferiores a 2.000 UI/ml (1-3). Tampoco deben tratarse los pacientes con hepatitis aguda B ni los casos de infección oculta o latente por VHB definido por la presencia de DNA-VHB en ausencia de HBsAg. En todos estos casos, la indicación de tratamiento debe individualizarse, valorándose las ventajas y desventajas en cada caso.

### Consideraciones previas al tratamiento

Previamente al tratamiento debe realizarse una historia clínica completa y valorar los resultados bioquímicos, serológicos, virológicos e histológicos. Además, existen una serie de factores que tanto el médico como el paciente deben conocer y valorar antes de iniciar el tratamiento. Un factor importante es el conocimiento y la disponibilidad por parte del paciente para realizar un tratamiento médico que puede ser prolongado y va a requerir controles y vistas médicas periódicas y un buen cumplimiento tanto de controles como del tratamiento. El tratamiento puede prolongarse durante años, especialmente si el paciente es HBeAg negativo y se utilizan análogos de nucleos(t)idos (2-3)

Otro factor determinante es la edad del paciente (11-13). La indicación de tratamiento debe valorarse especialmente en sujetos jóvenes que pueden requerir un tratamiento de duración indefinido y en mujeres que deseen procrear en un futuro próximo, ya que algunos de estos fármacos no son recomendados durante la gestación (14).

Los efectos indeseables de los análogos de nucleosidos son bien conocidos a 5-10 años, sin embargo la información disponible a largo plazo es limitada o nula. En relación al embarazo, solamente tenofovir y telbivudina están catalogadas como fármacos de clase B por la Food and Drug Administration (no evidencia de teratogenicidad en animales) y existe evidencia clínica de seguridad con lamivudina y tenofovir. Sin embargo estos fármacos se excretan por la leche y no se aconsejan durante la lactancia.

Otra consideración importante es que la dosis de los análogos de nucleos(t)idos deben ajustarse según la función renal, el aclaramiento de creatinina. Dos de ellos, adefovir y tenofovir requieren control de función renal más estricto durante el tratamiento ya que se han observado casos de incremento en los niveles de creatinina y posibilidad de desarrollo de un síndrome de Fanconi (1-3).

### Estrategias Terapéuticas

#### ¿Qué fármaco elegir?

Una vez se ha recomendado el tratamiento, la primera decisión que debe tomarse es la elección del fármaco y debemos distinguir dos tipos de fármacos: los interferones y los análogos de los nucleos(t)idos (Tabla 1). En la tabla se resumen las características de ambos tipos de fármacos. Los interferones alfa tienen una actividad antiviral inferior a los antivirales orales pero poseen un adicional efecto inmunomodulador, lo que permite que en sujetos jóvenes sin contraindicaciones al interferón alcancen una tasa valorable de pérdida del HBeAg y HBsAg después de un año de tratamiento. Sin embargo, la eficacia del interferón en los pacientes HBeAg negativo es más limitada y su administración se asocia a numerosos efectos adversos. La ventaja del interferón es que no induce al desarrollo de cepas del VHB resistentes al tratamiento. Sin embargo debe administrarse por vía parenteral y no puede utilizarse en pacientes con enfermedad psiquiátrica ni en cirróticos descompensados (15-18). Los análogos de nucleosidos se administran por vía oral, en general carecen de efectos adversos importantes pero son capaces e inducen el desarrollo de cepas del VHB resistentes al fármaco. La potencia antiviral y el desarrollo de cepas del VHB resistentes al tratamiento es variable y dependen del fármaco. En la actualidad existen tres fármacos con una elevada potencia: entecavir, tenofovir y telbivudina y dos con una nula o muy baja tasa de resistencia que son entecavir y tenofovir. Ello hace que estos últimos sean de primera línea (2,4). La limitación de los análogos de nucleosidos es que deben administrarse durante largos periodos lo que hace que el costo del tratamiento sea elevado y el riesgo de desarrollo de resistencias. La guía de de EASL recomiendan como primer tratamiento peginterferon, entecavir, o tenofovir (2).

La eficacia del tratamiento debe medirse de forma periódica determinando los niveles de DNA-VHB y en los pacientes HBeAg positivo se aconseja analizar cada 3 meses el HBeAg y antiHBe. A todos los pacientes de forma anual debe realizarse la determinación del HBsAg.

Las tasas de resistencia en pacientes naïve se muestran en la figura 3.

Los resultados de eficacia virológica a un año con los distintos antivirales en el tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo y HBeAg negativo se muestran en las figuras 1 y 2.

#### ¿Debemos utilizar monoterapia o tratamiento combinado?

La decisión de utilizar fármacos en monoterapia o en combinación debe individualizarse entre paciente naïve y pacientes no-respondedores o con cepas del VHB resistentes al tratamiento antiviral.

Los beneficios potenciales del tratamiento combinado residen en la posibilidad de que existan efectos aditivos o sinérgicos entre ellos y a la disminución del riesgo de resistencia. Los inconvenientes están relacionados con el coste más elevado y con el riesgo potencial de mayores efectos adversos.

En pacientes naive se han realizado estudios combinado interferon pegilado y lamivudina frente a lamivudina, o lamivudina y adefovir y no se ha demostrado la superioridad del tratamiento combinado. En algunos casos se ha observado una mayor supresión de la replicación viral combinado dos fármacos pero la tasa de seroconversión ha sido similar entre la monoterapia y el tratamiento combinado. Por lo tanto, la recomendación es que el tratamiento inicial sea con un solo fármaco.

En pacientes con cirrosis hepática descompensada ó enfermedad hepática avanzada se ha sugerido que la combinación de dos fármacos sería más recomendable ya que se evitaría la aparición de cepas del VHB resistentes al tratamiento. Sin embargo con los antivirales más potentes como tenofovir y entecavir que poseen un tasa muy baja de resistencias ( alrededor del 1% a los 5 años con entecavir y nula a los 2 años con tenofovir) es posible que el tratamiento con un único fármaco.

En los pacientes coinfectados por VIH y VHB que no requieran tratamiento para el VIH, el fármaco de elección sería el interferón ya que los análogos de los nucleosidos administrados en monoterapia pueden inducir resistencias tanto para VIH como VHB. En aquellos pacientes que requieran tratamiento para el VHI se recomienda la combinación de fármacos como tenofovir y emtricitabina.

El tratamiento combinado también está recomendado en pacientes que presenten cepas del VHB resistentes al tratamiento. Las resistencias más frecuentes son a lamivudina y en esta situación se recomienda la combinación de lamivudina y/o adefovir o tenofovir. La norma es combinar un análogo de nucleósidos con un análogo de nucleótidos para evitar resistencias cruzadas. Los datos de eficacia y seguridad de estas combinaciones están limitados a 5 cinco años por lo que todavía no se dispone de experiencia a largo plazo.

En resumen, el tratamiento de la hepatitis crónica B debe individualizarse en cada caso. Las guías de tratamiento son útiles para generar recomendaciones pero la enfermedad es tan heterogénea que en cada caso la decisión de tratar y la elección del fármaco dependen del paciente y el médico.

#### **Bibliografía.**

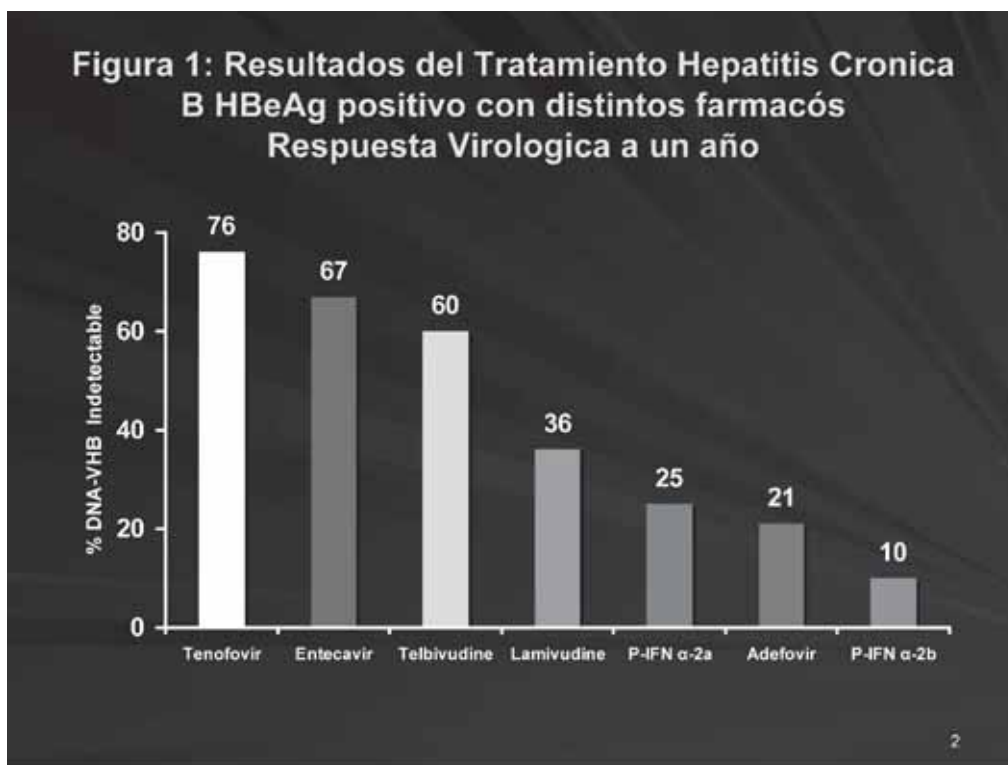
1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-242.
3. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2:263-283.
4. Degertekin B, Lok AS. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 suppl):S129- S137.
5. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-1531.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
7. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130:678-686.
8. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:921-931.
9. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519-528.
10. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 suppl):S156-S165.
11. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology*. 2007;46:395-401.
12. Manno M, Cammà C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*. 2004;127:756-763.

13. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008;57:84-90.
14. Brown RS Jr, Buti M, Goodwin D, Zhang S, Fagan E. Hepatitis B virus (HBV) drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2009; Abstract 3.
15. 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;352:2682-2695.
16. 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;365:123-129.
17. 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;351:1206-1217.
18. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2009; . Abstract 20.
19. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. Week 96 resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300 mg QD. Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases;2008. Abstract 977.
23. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*. 2005;142:240-250.
24. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2008;48:728-735.

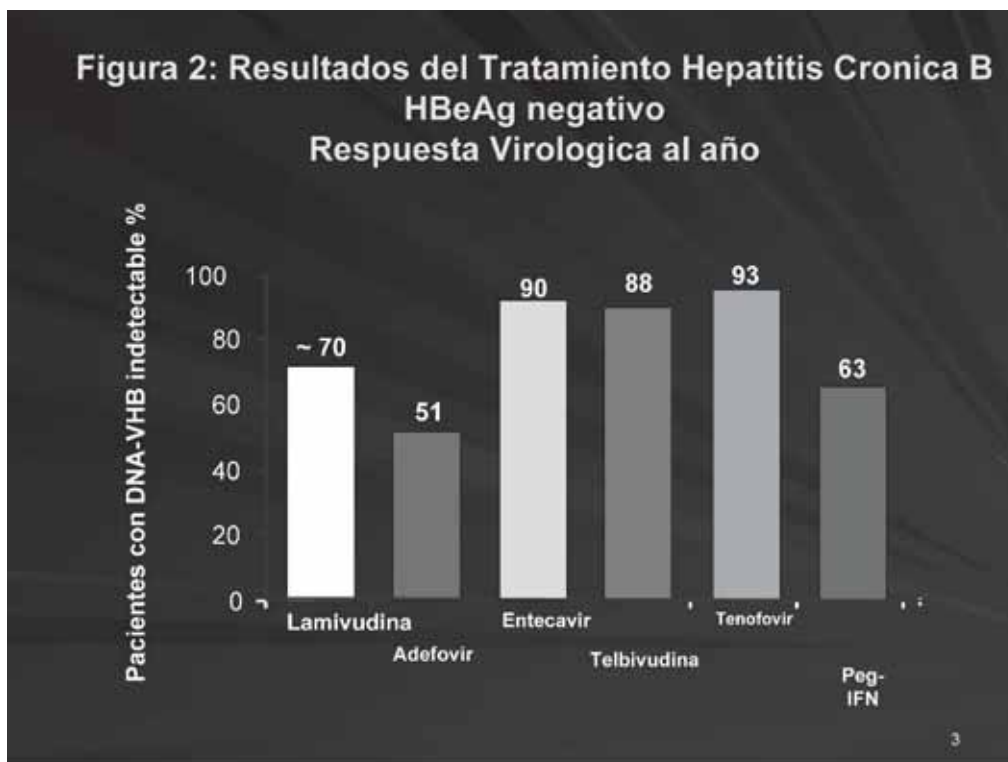
**Tabla 1: Características de los fármacos orales aprobados para el tratamiento de la hepatitis Crónica B**

	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
<b>Tipo</b>	Análogo Nucleosidos	Análogo Nucleotidos	Análogo Nucleosidos	Análogo Nucleosido	Análogo Nucleotido
<b>Dosis</b>	100 mg	10 mg	0.5-1 mg	600 mg	300mg
<b>Administración</b>	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
<b>Efectos Adverso</b>	No	Creatinina	No	Mialgias	Creatinina
<b>Indicaciones</b>	Naives	Naives LAM -R	Naives LAM-R	Naives	Naives LAM-R
<b>Coste</b>	+	+++	+++	+++	++

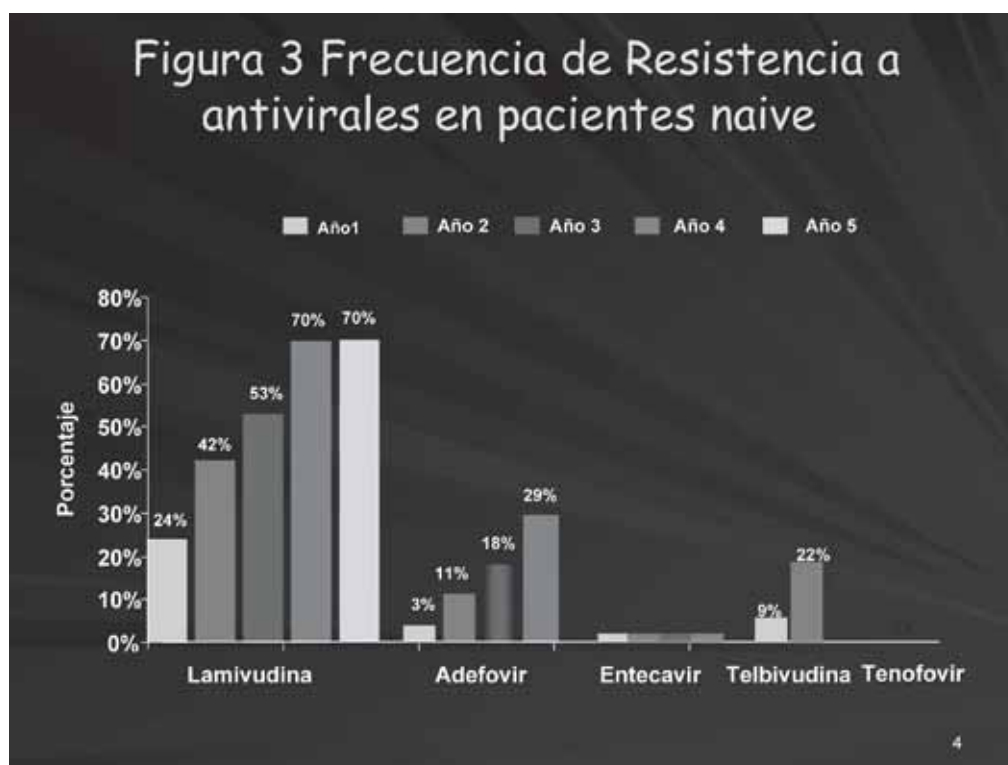
**Figura 1: Resultados del Tratamiento Hepatitis Crónica B HBeAg positivo con distintos farmacós  
Respuesta Virologica a un año**



**Figura 2: Resultados del Tratamiento Hepatitis Crónica B HBeAg negativo  
Respuesta Virologica al año**







## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

*Rafael Esteban*

*Servicio de Hepatología. Hospital General Universitario Valle de Hebrón. Barcelona. España.*

La hepatitis C es una enfermedad relativamente frecuente. Se ha calculado que un 3% de la población mundial esta infectada por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección por VHC puede manifestarse desde una hepatitis aguda a una hepatitis crónica ó una cirrosis hepática. Habitualmente, la hepatitis aguda por VHC es una enfermedad que suele pasar desapercibida pero en más del 70% de los casos evoluciona a la cronicidad. La hepatitis crónica por VHC es también una enfermedad asintomática pero lentamente progresiva evolucionando a lo largo de los años a formas más graves como son la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma. En nuestro medio, el VHC es la causa más frecuente de cirrosis hepática de etiología viral y una de las principales indicaciones de trasplante hepático.

El espectro de la enfermedad es muy amplio y evolutivo. Puede presentarse desde una hepatitis aguda, a una hepatitis crónica con transaminasas normales, a una hepatitis crónica leve, moderada y/o severa, a una cirrosis hepática, y finalmente a hepatocarcinoma. También existen manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC como crioglobulinemia, vasculitis, glomerulonefritis, liquen plano, etc... La amplia difusión de la enfermedad, las variadas manifestaciones clínicas y la progresión de la enfermedad han hecho necesario el tratamiento de esta infección en para evitar la progresión a formas más graves de la enfermedad y la aparición de complicaciones.

### INDICACIONES DEL TRATAMIENTO.

El tratamiento de la hepatitis crónica C esta indicado en aquellos pacientes que presentan transaminasas normales y/o elevadas, positividad del RNA-VHC en el suero y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática. Son por lo tanto, los pacientes que tienen más riesgo de desarrollar una enfermedad hepática progresiva y evolucionar a una cirrosis hepática

### FARMACOS

#### INTERFERON PEGILADO

El interferón posee dos acciones: una antiviral y otra inmunomoduladora. La acción antiviral se manifiesta inhibiendo la replicación viral, concretamente disminuyendo los niveles de 2'5' oligosintetasa y protein-kinasa y por lo tanto impidiendo la síntesis de proteínas virales. Además tiene una acción inmunomoduladora, incrementando la expresión de moléculas de HLA en la membrana de los hepatocitos y facilitando que los linfocitos T citotóxicos reconozcan y eliminen las células infectadas.

El interferón que se utiliza para el tratamiento de la hepatitis crónica C es el interferón pegilado alfa que tiene la ventaja de que se administra una vez por semana. Existen dos tipos de interferón pegilado el alfa 2a y el alfa 2b. El primero se administra a una dosis fija de 180 mcg una vez por semana y el alfa 2 b 1.5 mcg/ una vez por semana. Existe un estudio que compara la eficacia de los dos interferones pegilados asociados a ribavirina en pacientes infectados por genotipo 1 y la respuesta virológica sostenida es idéntica demostrando que ambos son similares.

#### RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo de los nucleosidos, utilizado ampliamente para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. El mecanismo de acción de la ribavirina es todavía desconocido. Se conoce que "in vitro" es capaz de inhibir distintos virus RNA y DNA, disminuyendo los niveles de guanosina trifosfato y por lo tanto inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos. También actúa produciendo una síntesis anormal del extremo 5' del RNA, y por lo tanto alterando la transcripción viral y suprimiendo directamente la actividad de la polimerasa viral. Sin embargo, en los estudios clínicos la ribavirina no modifica los niveles de viremia, por lo que se ha sugerido que podría actuar por mecanismo inmunomodulador. Este efecto inmunomodulador se ha comprobado "in vitro" observando una reducción en la respuesta de citoquinas TH2, interleukina 1 y activación de los macrófagos con preservación de las citoquinas Th1.

La ribavirina se administra por vía oral, variando la dosis en función del peso del paciente. Para sujetos con peso inferior ó igual a 75 Kg se recomienda 1000 mg al día administrados en dos tomas separadas por un intervalo de 12 horas mientras que en sujetos de más de 75 kg de peso, la dosis óptima es la de 1200 mg al día. Se aconseja su administración con las comidas, ya que absorción es mejor con los alimentos.

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

La respuesta al tratamiento se define según criterios bioquímicos entendidos por la normalización de las transaminasas, según criterios virológicos considerando la ausencia del RNA-VHC y según criterios histológicos valorados por la mejoría en el índice de actividad inflamatorio hepático.

Se han definido tres tipos de respuesta al tratamiento, respuesta sostenida, respuesta con recaída y no respuesta. La respuesta sostenida se entiende por la normalización de los valores de transaminasas y la ausencia del RNA-VHC tanto al final del tratamiento como a los 6 meses de seguimiento. La respuesta con recaída se define como la normalización de los valores de las transaminasas y negativización del RNA del VHC al final de tratamiento pero con nueva elevación de los valores de las transaminasas y reaparición del RNA en los seis meses después de finalizar el tratamiento. La ausencia de respuesta se define como una caída de menos de 2 logaritmos en los valores de RNA-VHC durante las 12 primeras semanas de tratamiento y la persistencia del RNA-VHC a partir de la semana 24 del mismo.

Se ha observado que los pacientes que presentan una respuesta sostenida mantienen esta respuesta durante un largo período de tiempo superior a 10 años y probablemente la persistencia de la respuesta virológica y histológica supone la curación de la enfermedad.

**TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO SEGÚN GENOTIPO Y CINÉTICA VIRAL**

El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C debe individualizarse dependiendo del genotipo del VHC y la respuesta virológica durante las primeras 24 semanas de tratamiento.

Se han descrito 6 genotipos del virus C, con una distribución geográfica mundial bien definida. En nuestro país, la mayoría de los pacientes están infectados por genotipo 1 y más raramente por genotipo 2, 3 y/o 4. El genotipo del virus C es el factor viral más importante y define la duración del tratamiento y la dosis necesaria de ribavirina. En pacientes con genotipo 1 y/o 4 el tratamiento recomendado es peginterferón alfa y ribavirina a una dosis de 800 y 1.200 mg al día dependiendo del peso corporal durante 48 semanas mientras que en los pacientes con genotipo 2 y 3 se recomienda la asociación de peginterferón alfa más dosis de 800 mg al día de ribavirina durante 24 semanas.

Con estas pautas, las posibilidades de curación en genotipo 1 y 4 son de alrededor del 50% y en genotipo 2 y 3 del 80%.

La respuesta virológica inicial también puede ayudar a definir la duración del tratamiento, especialmente en pacientes infectados por genotipo 1. Esta respuesta puede valorarse en la semana 4 de tratamiento que se define la respuesta viral rápida (RVR) si el RNA-VHC es negativo. En la semana 12, se define respuesta viral temprana (RVT) si se produce un descenso de al menos 2 log de la carga viral basal. Los pacientes que no alcanzan una RVT deben abandonar el tratamiento, ya que la posibilidad de RVS en pacientes sin RVT es nula. Es importante diferenciar en la semana 12 entre respuesta viral completa, RNA-VHC negativo y respuesta parcial, definida por una caída de más de 2 log pero con viremia detectable. Las posibilidades de RVS son mayores en los pacientes con RVT completa.

En pacientes con genotipo 1 como en pacientes con genotipos 2 y 3 se ha ensayado la posibilidad de reducir la duración del tratamiento en pacientes con RVR y carga viral baja al inicio del tratamiento. Este es un aspecto todavía controversial ya que los estudios realizados son incompletos y no están aleatorizados dependiendo de la presencia o ausencia de RVR.

En pacientes con genotipo 1, carga viral baja y rápida negativización del RNA-VHC a la semana 4, tratados durante 24 semanas se constató una RVS del 89% frente al 85% encontrado en un grupo control histórico tratado durante 48 semanas. Por tanto, en pacientes con genotipo 1 carga viral basal menor de 600.000 UI/ml y RVR se podría realizar un tratamiento de 24 semanas. En cambio, en los pacientes con alta carga viral basal no se recomienda acortar el tratamiento.

De la misma forma en pacientes respondedores lentos o con respuesta virológica parcial, algunos estudios recomiendan prolongar el tratamiento a 72 semanas. Sin embargo, el estudio más amplio que incluyó casi 1500 pacientes con interferón pegilado y dosis de ribavirina según peso corporal mostró resultados similares para 48 o 72 semanas.

En pacientes con genotipos 2 ó 3 se ha intentado acortar la duración del tratamiento. Los estudios iniciales de Mangia et al y VonWagner et al demostraron que en pacientes con genotipo 2 y 3 y RVR, el tratamiento durante 12-16 semanas conseguía tasas

de RVS similares al tratamiento durante 24 semanas. Sin embargo en el estudio Acelérate con 1810 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento con peginterferon y ribavirina (800 mg al día) durante 16 semanas o 24 semanas se constató que el tratamiento durante 24 semanas consiguió mejores resultados, sobre todo en pacientes con hepatitis C genotipo 2. Además, la tasa de RVS fue del 85% en los pacientes con RVR tratados 24 semanas frente al 79% de los pacientes con RVR tratados 16 semanas, siendo esta diferencia del 6% estadísticamente significativa.

Un dato importante cuando se acorta el tratamiento es ajustar la dosis de ribavirina al peso corporal (entre 800 y 1200 mg/día) y no utilizar la dosis de 800mg ya que la respuesta al final del tratamiento es inferior y las posibilidades de recaída superiores.

Por otro lado, los pacientes con genotipo 2 y 3, que tradicionalmente se han considerado fáciles de curar, cuando presentan una carga viral basal elevada (>800.000 UI/ml) o no consiguen RVR, presentan una tasa de RVS inferior al 50%. Por tanto, estos pacientes se han de considerar difíciles de curar y se han de ensayar nuevos tratamientos para mejorar la tasa de RVS.

Por tanto, antes de comenzar el tratamiento debemos conocer el genotipo y la carga viral. En pacientes con carga viral baja tanto genotipo 1 como genotipo 2 y 3 se puede plantear acortar la duración del tratamiento si el paciente tiene una RVR a la semana 4. En cambio en los pacientes genotipo 1 sin RVR y aquellos con una RVP completa debe realizar 48 semanas de tratamiento. En pacientes sin RVT o con RNA VHC positivo en semana 24 se debe interrumpir el tratamiento.

Influencia de los factores del huésped en el tratamiento de la hepatitis C

Los efectos adversos del tratamiento son varios. Algunos como la anemia dependen de la ribavirina mientras que otros están relacionados con el interferon. Algunos de ellos son muy frecuentes y aparecen al inicio del tratamiento como la fiebre, la fatiga, el cansancio, la astenia, la irritabilidad, los cambios de carácter, el insomnio, la caída del cabello, etc....La sintomatología pseudogripal, mejora con la administración de paracetamol y desaparece a las pocas semanas del tratamiento. La administración del interferón por la noche, antes de acostarse, proporciona una mejor tolerancia y los efectos adversos son menores. Más raramente y durante el tratamiento pueden detectarse datos analíticos de supresión de la médula ósea (leucopenia y plaquetopenia), problemas neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad) y fatiga. Alrededor de un 10% de los pacientes precisan una reducción en la dosis de interferón como consecuencia de los efectos adversos y en aproximadamente en el 5% es necesario interrumpir el tratamiento debido a las alteraciones tiroideas, hipo o hipertiroidismo, lesiones cutáneas como el liquen plano etc. Otros efectos adversos muy poco frecuentes son las crisis convulsivas, la retinopatía, la fibrosis pulmonar.

## FUTURO DEL TRATAMIENTO.

A pesar de los importantes avances de los últimos años en el tratamiento de la hepatitis crónica C, un porcentaje importante de pacientes no responden al tratamiento, lo que obliga a buscar fármacos más eficaces. Actualmente la investigación está centrada en los inhibidores de las helicasas y de las proteasas y en el desarrollo de una vacuna eficaz, capaz de prevenir la infección por VHC.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hoofnagle JH, DiBisceglie AM. Treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336:347-356.
- 2.- Lindsay K. Therapy of hepatitis C: Overview. Hepatology 1997; 26:71c-77s.
6. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. J Hepatol 2006;44:97-103.
7. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005;352:2609-17.
8. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;129:522-7.
- 9.- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2007;357:124-34.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA

Carlos Sostres y Miguel Angel Simón  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.  
Zaragoza

La hepatitis vírica aguda es una enfermedad infecciosa del hígado causada por distintos virus que se replican en los hepatocitos y que se caracteriza por inflamación y necrosis hepatocelular.

Todos los virus hepatotrópicos conocidos (Virus A, B, C, D y E) son capaces de producir hepatitis aguda e incluso fallo agudo hepático fulminante, aunque el curso clínico y el pronóstico varían notablemente dependiendo del tipo de virus. Otros virus pueden afectar al hígado y causar en ocasiones manifestaciones de hepatitis, aunque afectan principalmente a otros órganos (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple, varicela zoster...).

### Medidas generales.-

La mayoría de los episodios de hepatitis aguda son asintomáticos o con síntomas poco específicos y no consultan al médico por lo que no son diagnosticados en esta fase. No existe tratamiento específico para la hepatitis aguda A y E, por el contrario si existe tratamiento antiviral para la hepatitis crónica B y C y se ha utilizado en las hepatitis agudas B y C como se comentará mas adelante.

El ingreso hospitalario no suele ser necesario en la hepatitis aguda vírica de curso normal y puede autorizarse el tratamiento domiciliario siguiendo las medidas higiénico-dietéticas necesarias. Por el contrario, suele ser necesario la hospitalización en los casos en los que existan datos de insuficiencia hepática (descenso marcado en la actividad de protrombina, ictericia importante y/o signos de encefalopatía hepática). El aislamiento de los pacientes es una medida innecesaria ya que el periodo de contagiosidad ocurre durante la fase prodrómica y los primeros días de ictericia que son habitualmente previos al diagnóstico. El reposo esta solamente indicado durante el periodo de máxima astenia. No se ha demostrado que exista ninguna dieta específica para el tratamiento de la hepatitis aguda y no es necesario el uso de dietas hipercalóricas ni la restricción grasa. Si se debe evitar el consumo de fármacos hepatotóxicos, de alcohol y drogas. Pueden administrarse antieméticos tipo ortopramidas en caso de intolerancia oral, laxantes suaves en caso de estreñimiento e hipnóticos de rápida eliminación si existe insomnio.

### Medidas específicas.-

#### Tratamiento de la hepatitis aguda A.

No existen medicaciones específicas para tratar la hepatitis A aguda y solo es necesario el tratamiento sintomático. Las medidas higiénicas y la administración de gammaglobulina inespecífica eran las principales medidas de prevención de la infección. En la actualidad la existencia de una excelente vacuna contra la hepatitis A ha relegado a la gammaglobulina a un segundo plano en la profilaxis pre-exposición en los grupos de riesgo.

#### Tratamiento de la hepatitis aguda B.

La incidencia de hepatitis aguda B (HAB) en los países desarrollados se ha reducido de manera importante durante los últimos 20 años como resultado fundamentalmente de la vacunación en la población general. Actualmente existe un aumento de su prevalencia en estos países motivado por el fenómeno de la inmigración de países del África subsahariana, Asia y Rumania donde la infección por virus de la hepatitis B (VHB) es muy prevalente. El riesgo de adquirir la infección por VHB en nuestro medio es por contacto sexual, consumo de drogas y en un número reducido de casos en pacientes sometidos a acupuntura, procedimientos odontológicos, piercings y tatuajes.

La HAB cura espontáneamente en el 95% de los pacientes inmunocompetentes adultos, pero se cronifica muy frecuentemente cuando se adquiere en las primeras épocas de la vida.

La experiencia del tratamiento de la HAB es limitada y su uso controvertido por la buena evolución espontánea. Sin embargo, en los casos que cursan con signos de fallo hepático grave se ha utilizado con el objetivo de disminuir el riesgo de progresión a hepatitis fulminante (FHF) y la necesidad de trasplante hepático y si éste es necesario disminuir al máximo posible la carga viral VHB.

No existen muchos estudios controlados y randomizados que valoren la indicación de tratar con antivirales a los pacientes con HAB grave. La administración de lamivudina 100-200 mgr/día en pacientes con HAB y datos de insuficiencia hepática (bilirrubina > 5 mgr) disminuye rápidamente los niveles de ADN VHB pero no se acompaña de una mejoría clínica significativa ni de una disminución de necesidad de trasplante en los casos de fallo hepático fulminante (1). Un trabajo reciente publicado en forma de resumen comprobó que su administración en FHF no determina ni mejor supervivencia ni menor necesidad de trasplante hepático (Seremba E AASLD 2007).

En la actualidad contamos con nuevos fármacos antivirales más potentes como entecavir y tenofovir. Es probable que estos fármacos puedan ser útiles en el tratamiento de pacientes con HAB fulminante disminuyendo al máximo los niveles de DNA VHB previo al posible trasplante hepático.

En ocasiones resulta difícil diferenciar entre una HAB y una exacerbación de una hepatopatía crónica por VHB. La distinción entre estos dos escenarios es importante desde el punto de vista pronóstico, pero en ambos podría estar indicado el tratamiento antiviral sobre todo si hay datos de insuficiencia hepática en la HAB.

En conclusión, actualmente distintas guías de práctica clínica, como la Asociación Americana para el estudio del Hígado, recomiendan tratar únicamente aquellos pacientes con HAB grave (descenso de la actividad de protrombina, e ictericia franca durante más de 4 semanas), debiendo prolongar el tratamiento hasta la seroconversión antiHBe o negativización del HBsAg. Se puede utilizar cualquiera de los fármacos comercializados. Esta recomendación es totalmente empírica, basándose únicamente en el potencial efecto beneficioso de los antivirales a pesar de la ausencia de evidencia y sin recomendar dosis diaria ni tiempo de administración.

La inmunoprofilaxis pasiva de la hepatitis B se efectúa con gammaglobulina elaborada a partir de plasma con títulos altos de anti-HBs. Esta indicada en situaciones de post-exposición, a las personas que carecen de marcadores serológicos del VHB después de la inoculación accidental con material contaminado y a los recién nacidos con madres HBsAg.

### Tratamiento de la hepatitis aguda C.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma en el mundo. El VHC se transmite principalmente por vía parenteral como transfusiones de sangre, administración de drogas por vía parenteral, material médico contaminado, tatuajes y raramente por vía sexual y perinatal. Hoy día estamos asistiendo a un cambio en la epidemiología de la hepatitis aguda VHC con un descenso de los casos de hepatitis aguda y un cambio en la frecuencia de los distintos mecanismos de contagio, siendo la infección nosocomial la más frecuente (2) (Figura 1)

Un 30% de los pacientes con hepatitis aguda C experimentan un aclaramiento espontáneo del virus y esto suele ocurrir en los 3 primeros meses desde el contagio. Si la viremia persiste más de 6 meses, se desarrolla la infección crónica VHC.

En la infección crónica, la eliminación del virus tras tratamiento con interferón pegilado más ribavirina lleva a la curación de la infección, normalización de los enzimas hepáticos y la posibilidad de regresión de la fibrosis hepática. En base a esos resultados y dada la alta frecuencia de cronicación de la infección aguda por VHC se ha utilizado el tratamiento durante la fase aguda para evitar la cronicidad.

La mayoría de las infecciones agudas por VHC son asintomáticas. Por ello, el diagnóstico de la hepatitis aguda C es difícil y se suele diagnosticar años después de la infección aguda cuando presentan una infección crónica establecida, por análisis bioquímicos rutinarios o por complicaciones de una hepatopatía crónica. Solo el 15% de los casos son sintomáticos (Figura 2). La curación espontánea de la hepatitis aguda C es más frecuente en estos pacientes, sobre todo si presentan ictericia, posiblemente por presentar una mejor inmunidad celular antiviral.

La prueba oro para el diagnóstico de la infección aguda por el VHC es la demostración de la seroconversión a antiVHC positivo o la detección de RNA VHC positivo en un paciente con un RNA negativo reciente, acompañado de una historia clínica de probable exposición al VHC en las últimas semanas. Estos casos solo se diagnostican en pacientes que son sometidos a analíticas de cribado sucesivas como los adictos a drogas o los pacientes que han sufrido un pinchazo accidental. (Tabla 1). La diferenciación entre la hepatitis aguda y crónica por el VHC depende de la presentación clínica, y no siempre es fácil. La existencia de síntomas y/o ictericia y la demostración de una elevación previa de las transaminasas y su duración.

Tras una exposición aguda, al VHC el RNA VHC se suele detectar entre 7-21 días después del contagio, los anticuerpos aparecen a las 4-10 semanas y las transaminasas aumentan entre la 10-14 semana de la inoculación. La interpretación de estos marcadores se debe hacer cuidadosamente siendo necesario en la mayoría de las ocasiones realizar más de una determinación a lo largo del tiempo para llegar a un diagnóstico (Tabla 1). La carga viral en la hepatitis aguda fluctúa y cuando tiende a la curación espontánea lo hace dentro de los 3-4 meses de la inoculación.

Distintos estudios han intentado conocer que pacientes tendrán una curación espontánea y en que momento. Gerlach (3) en un estudio que incluía 60 pacientes con hepatitis aguda C estudiaron los factores que se asociaban a una curación de la infección aguda, observaron que los pacientes sintomáticos curaban espontáneamente con más frecuencia y lo hacían dentro de las 12 semanas del inicio de los síntomas y ninguno lo hace más allá de la 16 semana. Hofer evaluó 12 pacientes con hepatitis aguda VHC midiendo secuencialmente el RNA VHC, los pacientes que curaron espontáneamente tuvieron un descenso progresivo del RNA y este se negativizó dentro del mes del inicio de los síntomas (4). Además, aunque negativicen hay que realizar controles analíticos ya que algunos pacientes se vuelve a detectar RNA VHC positivo. El problema es que los estudios incluyen un número reducido de pacientes y muchas determinaciones del RNA.

Existe un gran número de ensayos que proporcionan evidencia de la utilidad del tratamiento con interferón en paciente con hepatitis crónica por el VHC, pero no es así en la hepatitis aguda VHC. Los estudios publicados hasta la fecha presentan diseños, criterios de inclusión, características de pacientes y pautas de tratamiento totalmente heterogéneos. La evidencia disponible sobre el tratamiento de la hepatitis aguda C proviene de estudios controlados y randomizados realizados en varios centros de Alemania,

Egipto y Estados Unidos. En el estudio alemán clásico de Jaeckel (5) se demostró que el tratamiento con dosis de inducción de 5 MU diarios con interferón estándar durante 1 mes seguido con 5 MU durante 20 semanas mas proporcionaba unos resultados espectaculares de respuesta viral sostenida (RVS) 98%. Los pacientes fueron tratados inmediatamente tras el diagnóstico por lo que algunos casos pudieran haber curado espontáneamente. Datos posteriores de evolución a largo plazo de estos pacientes demuestran que los pacientes que alcanzaron RVS mantienen el RNA negativo años después.

Un metanálisis reciente incluyendo 12 ensayos clínicos controlados demuestra que el tratamiento con interferón alfa en monoterapia aumenta de manera significativa la probabilidad de obtener una RVS superior en un 49% con respecto a los pacientes no tratados (6), también se observa que los pacientes tratados con dosis diaria tienen mejor respuesta que los tratados con la pauta estándar del interferón no pegilado (Figura 3).

Estos resultados avalan al interferón como fármaco eficaz en el tratamiento de la hepatitis aguda C, pero aún preguntas sin responder.

### ¿Cómo diagnosticamos la hepatitis aguda VHC?

El diagnóstico de hepatitis aguda C se confirma por la detección del RNA VHC en un paciente antiVHC negativo ó por la seroconversión documentada de anticuerpos anti-VHC pero la seroconversión puede tardar entre 4-10 semanas después de la exposición. Otros criterios que pueden ayudar para el diagnóstico incluyen elevación de transaminasas y el antecedente de contacto con una fuente sospechosa. (tabla 2).

### ¿Cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento?

El momento de inicio del tratamiento antiviral en la hepatitis aguda C es importante para evitar tratamientos innecesarios en aquellos pacientes que van a curar espontáneamente y conseguir el mayor número de curaciones en los pacientes que no van a eliminar el VHC espontáneamente ya que la tasa de curación espontánea puede ser más elevada que lo que se creía, hasta un 50%. En el estudio de Nomura (7) la demora en iniciar el tratamiento 1 año disminuye la posibilidad de RVS, pero esperar 8 semanas el inicio del tratamiento proporciona los mismos resultados que el tratamiento inmediato. Otros estudios han demostrado que esperar 12 semanas no disminuye el número de pacientes con RVS. Recientemente se ha publicado en forma de resumen datos del estudio prospectivo alemán (Hep-Net acute study HCV-II) que incluyo 89 pacientes con hepatitis aguda sintomática valorando el tratamiento inmediato frente esperar 12 semanas tras el inicio de los síntomas en pacientes con H Aguda VHC, los pacientes asintomáticos fueron tratados inmediatamente (Deterding EASL 09). Los resultados de RVS por intención de tratar (ITT) demuestran que el tratamiento inmediato es mejor (78% vs 54%) pues pacientes asignados el grupo de esperar el tratamiento 12 semanas se perdieron para el estudio. Sin embargo, cuando se analizan aquellos pacientes que se trataron y cumplieron el tratamiento la RVS fue del 100% de los que se espera 12 semanas y 88% de los que lo iniciaron inmediatamente. En el grupo de esperar 12 semanas un 22% de los casos eliminaron el VHC espontáneamente. Así pues la evidencia disponible sugiere que es prudente esperar unas 12 semanas antes de iniciar el tratamiento antiviral, sobre todo en los pacientes sintomáticos que vayan a seguir los controles médicos, si hay dudas de que realicen adecuadamente el seguimiento se realizaría tratamiento inmediato al igual que en los pacientes asintomáticos. Aunque no existe acuerdo claro del momento de inicio del tratamiento en los pacientes infectados tras pinchazo accidental, al ser pacientes que cursan mayoritariamente asintomáticos y con menor probabilidad de curación espontánea se beneficiarían de un tratamiento más precoz una vez se comprueba elevación de las cifras de transaminasas y la positividad del RNA VHC.

### ¿Qué interferón utilizar? Pegilado vs estándar.

Tras los estudios iniciales de interferón estándar los estudios siguientes utilizando interferón pegilado alfa en distintas pautas han demostrando su eficacia. Santantonio (8) en un estudio piloto de 16 pacientes y con un inicio tras 12 semanas de observación clínica tuvo una RVS 94% con interferón pegilado 2 b similar a los estudios iniciales, en este estudio la tasa de curación espontánea fue del 48%. Otros estudios utilizando interferón pegilado 2 b obtuvieron una menor tasa de RVS por la aparición de efectos secundarios y abandonos, muchos de ellos en población ADVP donde es frecuente el abandono y los efectos secundarios (9). Pero, los pacientes que cumplieron el tratamiento tuvieron una RVS fue del 89%.

### ¿Es necesario utilizar Ribavirina?

A diferencia de los que ocurre en la hepatitis crónica VHC, no es necesario añadir ribavirina ya que no mejora los resultados. Quizás en pacientes con genotipo 1, con respuesta lenta, GPT cerca de la normalidad y portadores VIH pueden ser candidatos al tratamiento combinado, aunque hacen falta estudios específicos para poder confirmar esta hipótesis.

### ¿Cuál debe ser la duración óptima del tratamiento?

Los estudios publicados tienen una gran variabilidad de la duración del tratamiento, aunque la mayoría son a 24 semanas. Estudios Japoneses demostraron que el tratamiento con interferón estándar diario durante 4 semanas se consiguen tasas de RVS de un 87%, aumentando al 100% si se prolongaba el tratamiento a 20 semanas.

El genotipo del VHC juega un papel importante en la respuesta al tratamiento en la H crónica VHC pero en la hepatitis aguda no se ha demostrado de forma clara esta relación. No obstante el genotipo 2-3 tiene una respuesta más favorable. De hecho en un estudio controlado de la duración del tratamiento los pacientes con genotipo 1 necesitan 24 semanas de tratamiento pero se puede acortar la duración a 12 semanas en genotipos 2,3 y 4 si existe respuesta viral precoz a las 4 semanas (10). En el momento actual lo más razonable si tenemos en cuenta la evidencia disponible sería una pauta de tratamiento de 24 semanas ya que los estudios que existen con pautas de tratamiento más cortas cuentan con un número reducido de pacientes y no son del todo consistentes.

Las nuevas estrategias de intervención se deben focalizar en reducir los riesgos de transmisión, especialmente en países en desarrollo. La necesidad mejores marcadores para diferenciar la hepatitis aguda de la crónica, predictores de aclaramiento espontáneo del virus, fármacos orales coste-efectivos con menos efectos secundarios y el desarrollo de vacunas eficaces contra el VHC son los objetivos de futuro para mejorar en el tratamiento de la hepatitis aguda VHC.

En espera de más estudios al respecto, el tratamiento debería realizarse con interferón pegilado en las dosis habituales, la adición de ribavirina no aumenta las posibilidades de respuesta excepto en pacientes HIV o con genotipo 1 y la duración debería ser de 24 semanas.

En resumen es necesario tener claros algunos aspectos del tratamiento de la hepatitis aguda C:

1. La hepatitis aguda VHC es una entidad clínica infradiagnosticada y solo un pequeño número de pacientes presentan síntomas.
2. La presencia de anticuerpo anti-VCH es tardía en el diagnóstico de la infección aguda por VHC y se debe realiza un RNA-VHC en todos los pacientes con sospecha de hepatitis aguda.
3. Los pacientes sintomáticos curan la infección de manera espontánea mas frecuentemente que los asintomáticos y aproximadamente una 70 % de los asintomáticos desarrollarán una hepatitis crónica VHC. Una vez curada deben ser controlados durante 3-6 meses por la posibilidad de recidiva
4. El interferón pegilado en monoterapia representa en la actualidad la mejor opción terapéutica, ya que presenta eficacia similar al interferón convencional diario pero es mejor tolerado por el paciente.
5. Retrasar el comienzo del tratamiento hasta los 3 meses desde el comienzo de la enfermedad es una actitud razonable en pacientes sintomáticos que sigan las visitas médicas, ya que no disminuye la eficacia del tratamiento y permite identificar pacientes que van a aclarar espontáneamente el virus sin necesidad de tratarlos. En pacientes asintomáticos o "malos cumplidores" tratar inmediatamente
6. La duración del tratamiento con interferón pegilado en monoterapia debe ser de 6 meses. La eficacia del tratamiento durante 3 meses está todavía en estudio sobre todo para pacientes que aclaran la viremia las primeras 4 semanas.
7. No hay evidencia de que la terapia combinada con ribavirina mejore la monoterapia con interferón pegilado. Podría representar una alternativa en pacientes no respondedores a monoterapia o en grupos con menor tasa de respuesta como los coinfectados por VHC y/o VIH.

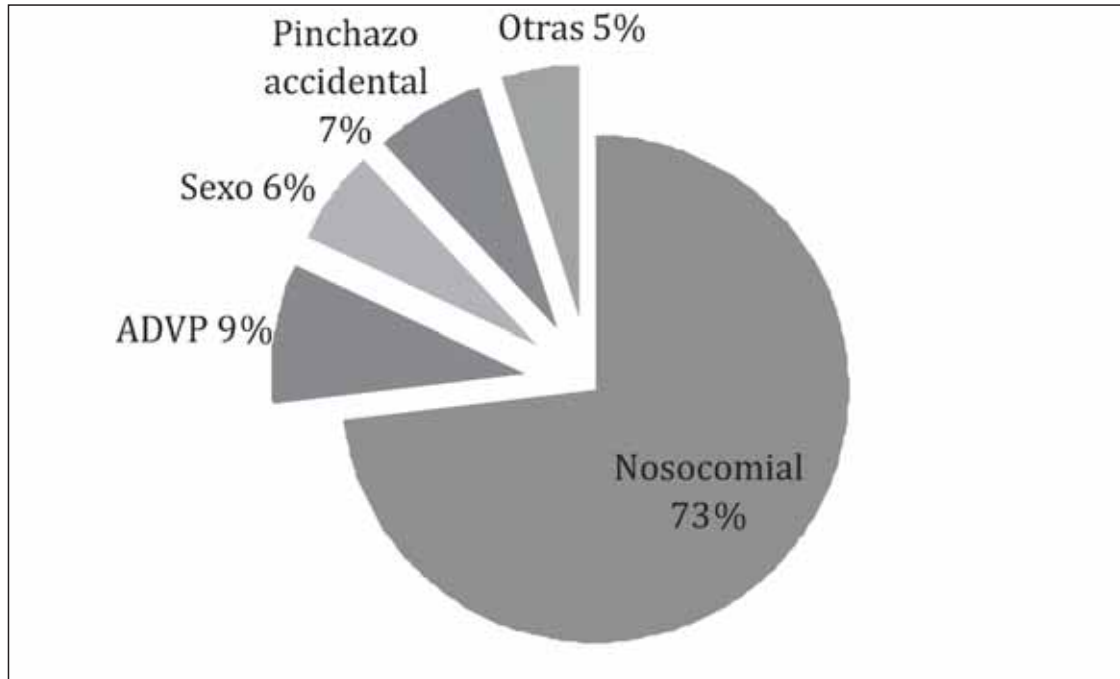
### Bibliografía:

- 1.- Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:97-101.
- 2.- Martinez Bauer E, Forns X, Arnelles M, et al. Hospital admissions is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008;48:20-27.
- 3.- Gerlach J, Diepolder H, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
- 4.- Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003;37:60-4.
- 5.- Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. Nov 2001;345: 1452-57.
- 6.- Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al. When and how to treat acute hepatitis C?. *J hepatol* 2003;39: 1056-62.
- 7.- Nomura H, Sou S, Tanimoto H, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1213-19.
- 8.- Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005;42:329-333.

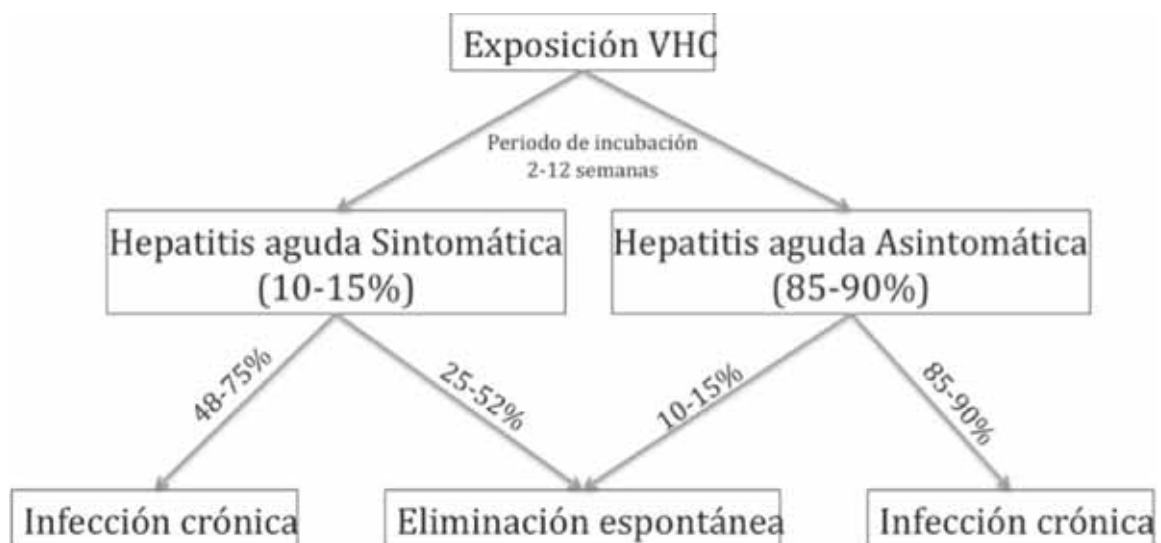


- 9.- Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*. 2006;43:250-6
- 10.- Kamal S, Moustafa K, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43: 923-31

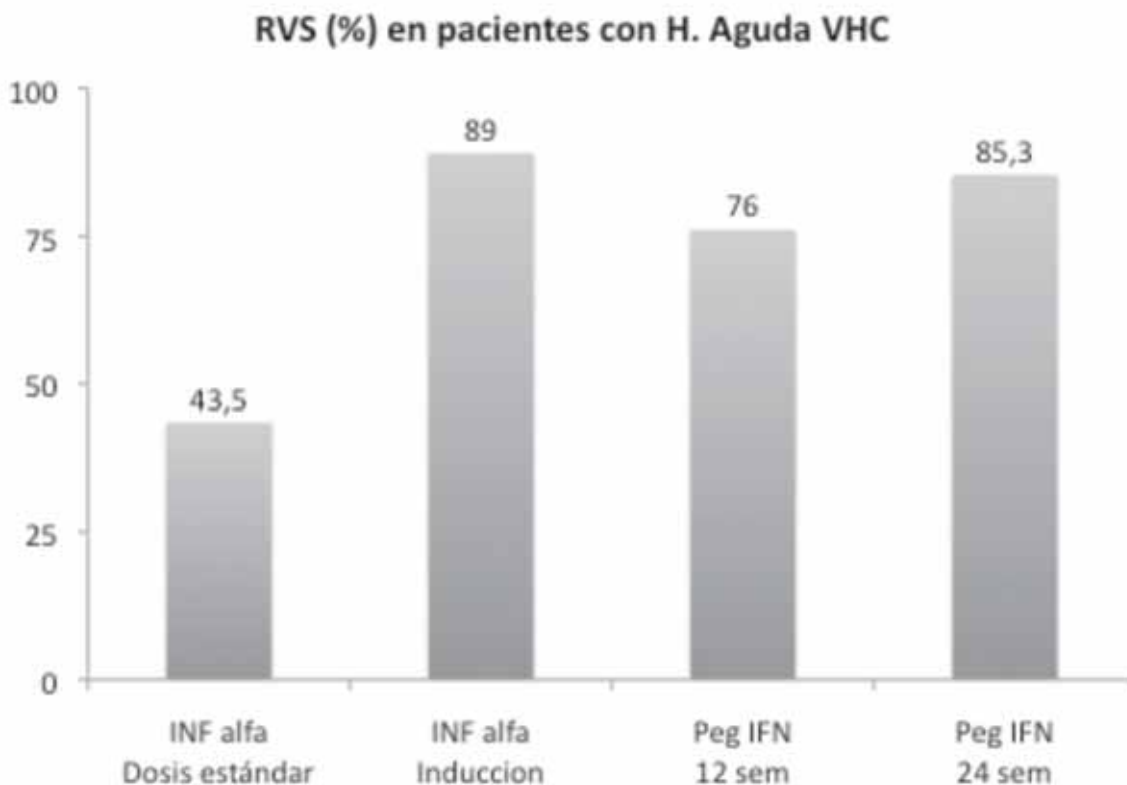
**Figura 1:** Epidemiología de la hepatitis aguda C. Tomado de Martínez-Bauer J *Hepatol* 2008.



**Figura 2:** Historia natural de la hepatitis C. Tomado de Maheshwari *Lancet* 2008



**Figura 3:** Respuesta al tratamiento con Interferón estándar y pegilado en distintos estudios.



**Tabla 1:** Criterios diagnósticos de hepatitis aguda C- Interpretación de la serología VHC. Tomados de Santantonio J Hepatol 2008 y Ghany Hepatology 2009.

Criterios primarios	- RNA VHC en suero en pacientes previamente VHC negativo. - Seroconversión de antiVHC – a anti VHC +	
Criterios secundarios	- GPT elevada >10-20 valor normal - Exposición conocida a VHC en 6 meses previos - Exclusión de otras causas de daño hepático	
Consideraciones adicionales	- Comienzo brusco - Aumento del número de proteínas en inmunoblot	
<b>INTERPRETACION DE PRUEBAS SEROLÓGICAS</b>		
RNA VHC	ANTIVHC	
+	+	Hepatitis aguda o crónica según el contexto clínico
+	-	Hepatitis aguda fase precoz Paciente inmunodeprimido con infección crónica Falso positivo
-	+	Resolución infección VHC Hepatitis aguda con viremia baja
-	-	Ausencia de infección VHC

## TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS Y EN EL PRE Y POSTRASPLANTE.

Josep Melero y Marina Berenguer\*  
Servicio de Medicina Digestivo y \*Ciberehd  
Hospital La Fe, Valencia

### HEPATITIS C (figura 1)

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC) en el mundo occidental. El único tratamiento efectivo en caso de descompensación de la cirrosis es el trasplante hepático (TH). En concreto, la cirrosis por VHC y sus complicaciones suponen la indicación para aproximadamente el 50% de los trasplantes en el mundo occidental. La recurrencia de la hepatitis C en el órgano trasplantado es la norma en los pacientes con viremia positiva en el momento del trasplante. En un plazo de unos 5-10 años, se desarrolla una cirrosis del injerto en una proporción considerable de pacientes (50-60%) con una tasa de descompensaciones de hasta el 40% anual. Todo esto hace que los pacientes trasplantados por VHC tengan una tasa de mortalidad y de disfunción del injerto superior a la de los pacientes trasplantados por otras hepatopatías [1]. El tratamiento de la infección por VHC en el paciente cirrótico tiene 2 objetivos: resolver la infección para prevenir la recurrencia tras el trasplante y lograr una mejoría de función hepática que difiera o evite el trasplante.

### Tratamiento anti VHC en pacientes cirróticos en el pretrasplante (tabla 1)

Clásicamente la terapia antiviral no se recomendaba en pacientes cirróticos con signos de descompensación debido a la gravedad de los efectos adversos, siendo además concebible que estos pacientes tuvieran una peor tolerancia y mala cumplimentación del tratamiento. Sin embargo, dicho tratamiento, en el caso de obtener una respuesta virológica sostenida (RVS), ofrece una serie de beneficios que hacen reconsiderar este planteamiento: mejoría del grado de fibrosis hepática, disminución del número de descompensaciones y/o prevención de la infección del injerto una vez realizado el trasplante.

#### RVS en cirrosis compensada

Existen dos ensayos clínicos que permiten valorar la eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis compensada mediante análisis post-hoc. En ambos casos se trataba de pacientes clasificados como clase A según el índice de Child tratados con interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (RBV) durante 48 semanas, siendo la tasa de RVS similar, de un 43-44%.

Existe un estudio italiano más reciente (Di Marco 2007), diseñado únicamente para pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal, tratados con Peg-IFN y RBV. La RVS fue del 22%, significativamente más baja en pacientes con genotipo 1 y 4 (13%) que en pacientes con genotipos 2 y 3 (83%).

#### RVS en cirrosis descompensada

Sólo en unos pocos estudios se ha valorado la eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis descompensada. Aunque las estrategias empleadas difieren, los resultados finales son similares, aunque no suficientemente consistentes como para extraer conclusiones robustas.

El primer estudio piloto, de Crippin et al, con 15 pacientes, en el que se probaron diferentes pautas de tratamiento con interferón estándar obtuvo un aclaramiento del virus al final del tratamiento en el 33% de casos. El número de efectos adversos durante el tratamiento fue considerable lo que obligó a interrumpir el estudio de forma prematura.

En otro estudio posterior del grupo de Everson con Peg-IFN y RBV, en el que la dosis se reevaluaba cada 2 semanas intentando alcanzar progresivamente la dosis óptima, el 21% presentó RVS (11% genotipo 1, 50% genotipo 2-3). De los pacientes con RVS ninguno sufrió una reinfección del injerto después del trasplante.

Más recientemente, Iacobellis et al trataron a 66 pacientes con Peg-IFN alfa 2b a 1 µg/kg/semana más ribavirina a dosis estándar durante 24 semanas, obteniendo una tasa de RVS del 20%. Todos los pacientes con índice de Child < 10 toleraron el tratamiento sin presentar efectos adversos de gravedad. En un estudio publicado este mismo año por los mismos autores, 94 pacientes con cirrosis descompensada con Child < 9 recibieron tratamiento con las dosis estándar que se utilizan en pacientes no cirróticos. La RVS fue del 35% (16% genotipo 1 y 60% genotipo 2-3). El 60% de los pacientes toleró dosis plenas durante la duración estipulada, pero en torno al 20% tuvo que suspender el tratamiento debido a efectos adversos graves.

Un estudio español incluyó 51 pacientes en el grupo de estudio y 51 pacientes aparejados por sexo, edad y score en el grupo control. Se inició tratamiento con pegIFN alfa 2a 180 µg/sem y ribavirina ajustada a la función renal. Se excluyeron pacientes con citopenias importantes (Hb < 10 g/dl, plaquetas < 30000 y neutrófilos < 900). La duración media del tratamiento fue de 15 semanas. De forma global, un 20% de los pacientes logró la RVS. Es de destacar que ninguno de los pacientes con Child C consiguiera una RVS.

### ***Efecto de la terapia antiviral sobre la función hepática.***

Existe poca información acerca de los efectos del tratamiento antiviral sobre la función hepática y las descompensaciones clínicas. Los beneficios esperables del tratamiento en caso de producir una mejoría de la función hepática son diferir el TH de los pacientes en lista de espera y aumentar la supervivencia de los no candidatos a trasplante.

La mejoría de la función hepática pasa por la consecución de una RVS, siendo menor o no significativa en aquellos pacientes en los que no existe una RV. La RVS se asocia con una reducción en las puntuaciones de los índices Child y MELD.

En cuanto a la historia natural de la cirrosis, los estudios disponibles muestran una tendencia a la reducción de la incidencia de descompensaciones en los pacientes tratados que obtienen una RVS pero sin llegar a detectar diferencias en supervivencia.

### ***Efecto de la terapia antiviral sobre la fibrosis.***

Diversas líneas de investigación apoyan la hipótesis de que la fibrosis en la cirrosis no es permanente, sino que, en parte, puede ser reversible. Este hecho, junto con el descenso de la actividad necroinflamatoria, permite explicar los cambios en la hemodinámica portal que se detecta en los pacientes respondedores, y que podría explicar la reducción del número de descompensaciones clínicas que se observa en estos pacientes.

En aquellos pacientes que han alcanzado una RVS se ha observado una mejoría en los índices histológicos con una reducción del índice de fibrosis. Un estudio español mostró que el tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis VHC se asociaba a un descenso significativo de la presión portal comparado con controles y que esta reducción se mantenía si se producía una RV y bioquímica al final del tratamiento.

### ***Manejo de las citopenias secundarias al tratamiento antiviral***

El desarrollo de citopenias graves durante el tratamiento antiviral es uno de los principales problemas del mismo, especialmente en pacientes cirróticos que ya tienden a presentar poblaciones más bajas de las 3 líneas celulares. El interferón provoca pancitopenia por supresión de la producción en la médula ósea. Actualmente, la leucopenia secundaria al uso de interferón, que aparece hasta en un 20% de los casos, se maneja con una reducción de la dosis o con la retirada del fármaco, lo que compromete la posibilidad de conseguir una RVS. El uso de factores estimulantes de colonias, como el G-CSF o filgrastim, a una dosis semanal de 300 µg, puede corregir la leucopenia inducida por el interferón, permitiendo que los pacientes continúen con IFN a dosis plenas.

La anemia que aparece en los pacientes con tratamiento antiviral es de tipo mixto. Por una parte, el interferón, como se ha dicho antes, suprime la producción de eritrocitos en la médula ósea, mientras que la ribavirina induce una anemia hemolítica dosis-dependiente. Para el manejo de la anemia se recomienda la reducción de la dosis de ribavirina a 600 mg/día si la hemoglobina desciende por debajo de 10g/dl y la suspensión del tratamiento si desciende por debajo de 8,5 g/dl. Añadiendo al tratamiento eritropoietina recombinante humana a una dosis de 10.000-30.000 UI semanales, se consigue subsanar este problema; un 88% de los pacientes que reciben EPO frente a un 60% de los controles puede mantener las dosis óptimas de ribavirina.

Para el manejo de la trombopenia actualmente no se dispone de ningún fármaco comercializado que estimule la trombopoyesis. Existe un estudio piloto con eltrombopag, un agonista del receptor de la trombopoyetina, en pacientes cirróticos bajo tratamiento antiviral. Tras 12 semanas de tratamiento no hubo que rebajar la dosis de IFN en 36-65% de los pacientes con eltrombopag, comparado con sólo un 6% en el grupo placebo.

### ***Tratamiento antiviral y riesgo de infecciones***

Uno de los mayores inconvenientes de los tratamientos con IFN es la aparición de infecciones bacterianas. La neutropenia inducida por el IFN se ha postulado siempre como el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas, por lo que las guías clínicas actuales no recomiendan el uso de interferón en pacientes cirróticos con cifras de neutrófilos inferiores a 1500 cels/ml.

En el estudio piloto, los eventos clínicos adversos, sobre todo infecciones, fueron múltiples durante el tratamiento. Estudios posteriores han confirmado la elevada incidencia, estadísticamente significativa, de infecciones en el grupo de pacientes tratados durante el período de tratamiento. El estudio de Iacobellis de 2007 objetivó una elevada incidencia, estadísticamente significativa, de infecciones en el grupo de pacientes tratados durante el período de tratamiento, aunque las muertes debidas a procesos infecciosos no diferían entre tratados y controles. La reserva hepática pobre (Child C) y el recuento de neutrófilos inferior a 900 se asociaron con el riesgo de desarrollar infecciones.

El estudio de Carrión et al se diseñó específicamente para evaluar la seguridad del tratamiento en relación a riesgo de infecciones bacterianas y de descompensaciones. Un 23% de los tratados (n=129 desarrollaron complicaciones infecciosas (frente a 3/51 controles) desarrollaron infecciones bacterianas siendo la más frecuente la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y los bacilos Gram-negativos los principales patógenos. Cinco de los 51 tratados sufrieron un episodio de shock séptico mientras que esto no ocurrió en ninguno de los controles. El análisis multivariante identificó como factores independientes al tratamiento antiviral y a un índice Child B-C. De hecho, la mayoría de infecciones bacterianas ocurrieron en pacientes con un Child basal >7 o MELD > 14.

Cabe destacar que no hubo diferencias en el riesgo de desarrollar infecciones graves entre los pacientes de ambos grupos que estaban bajo tratamiento profiláctico con norfloxacino.

### **Tratamiento anti VHC en el paciente trasplantado**

La infección por VHC en el injerto puede adoptar 2 formas, la hepatitis crónica clásica similar a la que aparece en los sujetos inmunocompetentes aunque con un curso más acelerado, o una forma muy grave conocida como hepatitis colestásica fibrosante, cuya incidencia alcanza en algunas series el 10% de los casos. La hepatitis C recurrente generalmente se hace manifiesta a partir de los 6 meses tras el trasplante por cambios analíticos o histológicos.

El tratamiento antiviral es la única opción terapéutica en el manejo de la enfermedad recurrente. En líneas generales, el tratamiento antiviral en pacientes trasplantados obtiene peores resultados y es peor tolerado que en pacientes no trasplantados. A pesar del gran número de trabajos publicados, el momento óptimo para iniciar el tratamiento no ha sido definido con claridad, si bien, cada vez parece más claro que no hay que relegarlo a fases tardías de la enfermedad.

Las posibles alternativas temporales para iniciar el tratamiento son el tratamiento profiláctico iniciado en el momento del trasplante (para prevenir la reinfección del injerto) y el tratamiento preventivo en el postrasplante precoz (para prevenir la enfermedad recurrente).

### **Tratamiento preventivo de la enfermedad recurrente (tabla 2)**

El **tratamiento profiláctico** tiene como objetivo prevenir la reinfección del injerto por los viriones que quedan remanentes en el huésped, bien mediante el uso de interferón, bien con el uso gamma globulina anti VHC. El tratamiento se inicia en el mismo momento del trasplante y se prolonga durante varias semanas. En el único estudio publicado con gamma globulina, la reinfección del injerto fue universal en el grupo de pacientes tratados.

El **tratamiento preventivo**, iniciado previo al desarrollo de la enfermedad, tiene las ventajas potenciales de que se inicia con cargas más bajas de viremia y con ausencia de fibrosis en el injerto, ambos factores asociados con mejor RVS. Sin embargo, en el postrasplante precoz, la inmunosupresión es más elevada y la tolerancia al tratamiento más limitada por la múltiples complicaciones postoperatorias de estos pacientes. Además, durante este período, el riesgo de que se produzca un episodio de rechazo agudo es máximo, lo que compromete el uso de IFN. Existen pocos estudios publicados siguiendo esta pauta, y presentan tasas de RVS muy bajas y de abandono y reducción de dosis muy elevadas. Sin embargo, parece que el tratamiento provoca un retraso estadísticamente significativo en la aparición de enfermedad recurrente moderada a grave que requiere ser confirmado en estudios posteriores. Existe un estudio en el que la tasa de RVS alcanzó el 39%, pero sólo se incluyeron pacientes trasplantados de donante vivo que presentaban un estado de salud más conservado previo al trasplante.

En estos momentos, no se puede considerar un tratamiento de elección ya que no consigue tasas de RVS superiores a las que se obtienen en el postrasplante tardío con la enfermedad ya establecida.

### **Tratamiento de la enfermedad recurrente ya establecida (tabla 2)**

Tratar la enfermedad recurrente una vez aparecen cambios histológicos compatibles con hepatitis C es la pauta terapéutica más extendida. Sin embargo, la mayoría de estudios publicados que propugnan esta opción no han sido controlados, lo que limita las conclusiones que se pueden extraer de los mismos.

Existen 3 estudios aleatorizados que comparan el tratamiento antiviral frente al no tratamiento. En uno de ellos, se incluyeron 65 pacientes, 33 tratados con Peg-IFN alfa 2a 180 µg/semana en monoterapia durante 48 semanas y 32 sin tratar. La tasa de RVS fue del 12%. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a episodios de rechazo. El otro estudio [5], de Samuel et al, incluyó 52 pacientes aleatorizados a recibir IFN alfa 2b 3 MU más ribavirina 1000-1200 mg durante 48 semanas o a no recibir tratamiento. La tasa de RVS fue del 21%, con mejoría histológica en el 51% de los pacientes tratados, pero sin cambios en los índices de fibrosis. La tasa de abandonos del tratamiento en el grupo tratado alcanzó el 43%. El más reciente, de Carrión et al aleatoriza 51 pacientes con hepatitis C recurrente leve a recibir tratamiento con PEG-IFN alfa 2b y ribavirina (n=27) o no tratamiento (n=27). Todos los pacientes con enfermedad grave (F3, F4 y formas colestásicas) se trataron (n=27). La tasa de RVS fue del 48% en el grupo tratamiento y del 18,5% en el grupo de formas graves.

La combinación de Peg-IFN y ribavirina obtiene los mejores resultados terapéuticos en los trabajos publicados en la literatura. La tolerancia del tratamiento en estos pacientes es realmente baja, de un 69 a un 83% de los pacientes requiere reducciones de la dosis del fármaco y hasta un 49% abandona el tratamiento.

No existen datos convincentes de que el tratamiento con IFN aumente el riesgo de desarrollar rechazo agudo o crónico del injerto. Los estudios disponibles muestran tasas de rechazo agudo que oscilan entre el 0 y el 35% y de rechazo crónico entre el 0 y 4%. Sin embargo, la dificultad para tipificar histológicamente con seguridad un episodio de rechazo sobre una hepatitis concomitante y el hecho de que no todos los estudios hayan realizado biopsias durante y al final del tratamiento limitan la fiabilidad de estos valores. En estos momentos, se recomienda no modificar a la baja la pauta de inmunosupresión durante el tratamiento antiviral para no aumentar el riesgo de rechazo.

La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida claramente. La mayoría de estudios consideran un periodo de 48-52 semanas.

Queda por determinar cual es el momento más adecuado para iniciar el tratamiento antiviral. Sólo dos estudios han valorado el tratamiento en la fase aguda de la hepatitis con resultados discordantes. Si se opta por tratar a los pacientes en la fase crónica, es preferible hacerlo antes de que alcancen estadios graves de fibrosis, ya que el tratamiento en fases avanzadas de la enfermedad se asocia con peor respuesta al mismo.

Los problemas hematológicos son la principal causa de ajuste o abandono del tratamiento antiviral en pacientes trasplantados. Hasta un 50% de los pacientes puede padecer anemia grave que requiera modificaciones terapéuticas. La leucopenia y la trombopenia también alcanzan tasas significativas pero son menos frecuentes que la anemia a la hora de comprometer la continuidad del tratamiento. El uso extendido de factores de crecimiento en este grupo de pacientes puede ayudar a optimizar la pauta terapéutica. Actualmente, no obstante, no disponemos de estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de estos factores.

Los pacientes que alcanzan la RVS presentan mejoría de los parámetros bioquímicos e histológicos, siendo la mejoría de la actividad necroinflamatoria mucho más rápida que la de la fibrosis, que puede tardar incluso años en regresar, si es que lo hace. Un estudio mostró una menor tasa de de progresión a cirrosis y de pérdida del injerto en el grupo de pacientes que consiguieron RVS. No está claro si en pacientes no respondedores se consigue mejoría de los índices histológicos a pesar de no aclarar el virus. En cuanto al impacto de la RVS sobre la supervivencia, un estudio reciente, muestra aumento de la misma en los pacientes tratados respecto a controles (74% vs 62% a 7 años), y dentro de los tratados mayor supervivencia en los que alcanzan una RVS (93% vs 69% a 5 años).

Al igual que en los pacientes no trasplantados, el genotipo 1 y cargas virales elevadas se asocian a una mala RV al tratamiento, mientras que una respuesta viral temprana y los genotipos 2 y 3 se asocian con mejores tasas de RVS (60-80%). Otros factores asociados con mala respuesta son la fibrosis avanzada basal y la edad avanzada del donante. Se especula sobre el papel del inmunosupresor de base sin existir datos conclusivos al respecto.

En resumen, la heterogenicidad de los estudios publicados en la literatura impide sacar conclusiones claras.

## HEPATITIS B (figura 2)

La cirrosis por VHB supone entre un 5 y un 10% de los TH que se realizan en los países occidentales, siendo la indicación principal en Asia. En los años 80 la supervivencia post-TH era muy pobre debido a la alta tasa de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo la aparición de los análogos de nucleó(t)sidos (AN) y la utilización profiláctica de gammaglobulina policlonal anti VHB (HBIG) ha reducido la tasa de recurrencia a una tasa prácticamente nula, siendo actualmente la supervivencia de los pacientes trasplantados por VHB igual o superior a las de otras indicaciones.

### Tratamiento anti VHB en pacientes cirróticos en el pretransplante

Los objetivos del tratamiento pretransplante son: conseguir la mejoría o estabilización clínica (que puede evitar o al menos retrasar el TH) y negativizar o al menos reducir al máximo los niveles del DNA VHB previo al TH, minimizando el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

El **IFN** fue el primer fármaco en utilizarse, pero su uso es limitado debido a su mala tolerancia en pacientes cirróticos. La aparición de AN revolucionó el tratamiento de la hepatitis B crónica, especialmente en pacientes con cirrosis por su perfil de seguridad y tolerancia. Diversos estudios han demostrado beneficios clínicos del uso de estos antivirales en pacientes con cirrosis descompensada, objetivándose un descenso en la puntuación en el índice de Child, mejoría de las pruebas de función hepática y resolución de los eventos de descompensación.

La **lamivudina** fue el primer AN disponible y durante mucho tiempo el tratamiento de elección. Presenta un excelente perfil de seguridad en pacientes con cirrosis compensada y descompensada. Los primeros estudios mostraban una negativización del DNA VHB cercana al 100% a los 6 meses de tratamiento con LAM en monoterapia, lo que se asociaba a una mejoría de las pruebas de función hepática. El principal inconveniente de la LAM es la alta tasa de desarrollo de mutantes de resistencia (el más común es el YMDD), que alcanza un 20% anual. En inmunodeprimidos esta tasa puede alcanzar el 45% anual. El desarrollo de resistencias se objetiva como un rebote o recidiva de los niveles de DNA VHB.

El **adefovir** (ADV), análogo de nucleósidos, presenta una excelente actividad frente al VHB, tanto la cepa salvaje, como las cepas resistentes a LAM. Al año de tratamiento el ADV consigue una reducción de los niveles de DNA VHB de -3.44 log<sub>10</sub> copias/ml y una normalización bioquímica en el 66% de los pacientes. La tasa de resistencia asciende al 20% a los 4 años. Los estudios que utilizan tratamiento combinado con LAM y ADV no han mostrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de negativización del DNA VHB o de mejoría bioquímica, pero, aunque los datos son controvertidos, parece ser que el tratamiento combinado reduce el riesgo de aparición de cepas resistentes a ADV. Sin embargo, los estudios disponibles son abiertos, de muestra pequeña y de seguimiento corto.

El **entecavir** (ETV) es un análogo de nucleósidos muy potente que presenta tasas de mejoría histológica y bioquímica, y reducción de carga viral superior a LAM y ADV sin evidencia de desarrollo de resistencias. El ETV presenta una barrera genética muy elevada para el desarrollo de resistencias ya que requiere de múltiples mutaciones (resistencia <1.2% a los 4 años). Sin embargo, en cepas resistentes a LAM, el número de resistencias a los 4 años asciende hasta el 35%. Por ello el ETV se considera como fármaco excelente de primera línea, no así como tratamiento de rescate en cepas resistentes a LAM.

Los otros 2 antivirales disponibles son la **telbivudina** (TBV), similar a la LAM pero de potencia superior y con menor tasa de resistencias, y con acción sobre las cepas resistentes a ADV. El **tenofovir** (TDF) presenta una tasa de supresión de la replicación viral superior al ADV y ETV, y además es eficaz como tratamiento de rescate en cepas resistentes a LAM con ausencia de desarrollo de mutaciones a los 2 años de tratamiento, siendo además mucho menos nefrotóxico que el ADV.

### Tratamiento anti-VHB en el paciente trasplantado

La **HBIG** fue el primer agente utilizado que mostró eficacia en la prevención de la enfermedad recurrente. En monoterapia por vía intravenosa (IV) se comenzó a pautar en 1987 consiguiendo reducir la tasa de infección recurrente de 75% a 36% a los 3 años, siempre que se utilizara de forma indefinida manteniendo niveles de anti HBs por encima de 100 UI/l. Sin embargo, el uso generalizado de HBIG tenía diversos problemas: su alto coste, las reacciones infusionales y el desarrollo de mutantes de escape. Con la aparición de los AN, la monoterapia con HBIG se fue abandonando salvo en pacientes de bajo riesgo de recurrencia.

La **LAM en monoterapia** fue utilizada como tratamiento profiláctico durante la década de los 90. Sin embargo su uso a largo plazo en pacientes trasplantados daba lugar a tasas muy elevadas de resistencia al fármaco, superior al 50% a los 3 años de tratamiento, pudiendo alcanzar el 60% al año en mutantes precoces. Hoy en día se ha abandonado esta estrategia, pero algunos autores defienden su eficacia en el subgrupo de pacientes con menor riesgo de recurrencia, sobre todo si se utilizan los nuevos AN con menor riesgo de desarrollo de resistencias.

La **combinación HBIG-LAM** es actualmente la estrategia de profilaxis más empleada en todo el mundo. La LAM generalmente se comienza pretransplante intentando reducir la carga viral al máximo previo a la intervención. La HBIG se inicia durante la misma intervención quirúrgica, la vía de administración de HBIG puede ser IV o intramuscular (IM), y el intervalo de administración variable, con el objetivo de mantener los títulos de HBsAc >100 UI/l.

La vía intravenosa consigue unas tasas de recurrencia globales <10% a los 2 años, pero requiere dosis altas de HBIG y tiene el inconveniente de su alto coste y la no disponibilidad de este preparado en algunos países.

La vía intramuscular utiliza dosis más bajas de HBIG entre 1000-6000 UI por administración. Las tasas de recurrencia obtenidas bajo este esquema son similares a las que se obtienen bajo la pauta de altas dosis IV, pero a menor coste por lo que hoy en día se considera la pauta de elección. Algunos autores han estudiado los efectos de la conversión de un esquema que utilizaba HBIG a altas dosis IV a HBIG a bajas dosis IM, a diferentes tiempos postransplante y diferentes esquemas de administración. Todos ellos muestran una eficacia profiláctica similar al de los estudios que inician tratamiento directamente con HBIG IM.

A pesar de todo, los elevados costes de la utilización indefinida de HBIG sea por la vía que sea han llevado a la realización de múltiples estudios que buscan la posibilidad de suspender el tratamiento de HBIG sin elevar el riesgo de recurrencia.

La primera aproximación fue el pase de HBIG + LAM a LAM en monoterapia. En un estudio del grupo de Buti, en el que el cambio se realizaba a los 2 años, no se objetivó recurrencia a los 4 años. En otro estudio, se aleatorizaron 29 pacientes a recibir HBIG+LAM o LAM en monoterapia tras utilizar tratamiento con HBIG IV a altas dosis el primer mes. A pesar de que durante el periodo de seguimiento del estudio no hubo diferencias entre grupos, posteriormente la tasa de recurrencia en el grupo de LAM alcanzó el 17%.

La segunda aproximación sería el cambio de HBIG+LAM a una combinación de antivirales. En un estudio, Neff et al, aleatorizaron 34 pacientes a recibir HBIG+LAM o ADV+LAM después de 12 meses de tratamiento con HBIG+LAM. Después de 22 meses de seguimiento, no hubo diferencias en la tasa de recurrencia entre grupos. Posiblemente la irrupción de los nuevos AN como ETV, TBV y TDF permita sustituir a medio plazo el tratamiento de mantenimiento con HBIG, pero en la actualidad no existen estudios disponibles de calidad.

La tercera posibilidad sería la utilización de inmunoprofilaxis activa, es decir vacunación frente a VHB. En un primer trabajo, se logró una inmunización satisfactoria en 14 de 17 pacientes de bajo riesgo siguiendo la pauta de vacunación habitual. Sin embargo, otro estudio sólo consiguió niveles de anticuerpos protectores en el 18% de los pacientes. Con el uso de las nuevas vacunas recombinantes e inmunoestimuladores, se consiguió una tasa de respuesta del 80%, que otros estudios posteriores no han podido repetir.

En caso de fracaso de las pautas de profilaxis y establecimiento de una enfermedad recurrente, se debería suspender la administración de HBIG. La elección de antiviral se hará en función de la medicación que estuviera usando en el momento de la recurrencia, de la carga viral y del perfil de resistencias. Los estudios utilizando combinación de ADV + LAM ofrecen buenos resultados, pero debido a la baja potencia antiviral del ADV y su nefrotoxicidad, los datos actuales, aunque escasos, indican que el TDF es más favorable. La experiencia con ETV en trasplantados es muy limitada, aunque dado que la recurrencia de la enfermedad se haría a expensas de cepas LAM resistentes, su indicación no sería la más apropiada.

## CONCLUSIONES

En pacientes con cirrosis por VHC y viremia positiva en el momento del trasplante la recurrencia de la enfermedad en el injerto es la norma, desarrollando una nueva cirrosis en más de la mitad de los pacientes en un plazo de unos 5-10 años. El tratamiento antiviral con Peg-IFN y RBV son las armas terapéuticas disponibles tanto en el pre como en el postrasplante. Iniciar el tratamiento en el paciente cirrótico previo al trasplante podría permitir resolver la infección para prevenir la recurrencia y lograr una mejoría de función hepática que difiera o evite el trasplante.

Los estudios disponibles en pacientes cirróticos muestran una tasa de RVS de entre el 20 y el 40% con un alto porcentaje de abandonos y reducciones de dosis. El uso de factores de crecimiento hematopoyético puede mitigar las citopenias producidas por el tratamiento antiviral mejorando la adherencia al mismo. En pacientes con cirrosis descompensada existe un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, principalmente PBE, que parece disminuir si se realiza profilaxis con norfloxacino. Aquellos pacientes que alcanzan la RVS presentan una mejoría de la función hepática y del grado de fibrosis, y en caso de un eventual trasplante una elevada probabilidad de evitar la recurrencia de la infección. En los pacientes con cirrosis Child>10 no se recomienda el tratamiento por la elevada probabilidad de complicaciones.

En el postrasplante no existe ningún tratamiento eficaz para prevenir la recurrencia de la enfermedad en el injerto. El tratamiento de la infección en el postrasplante precoz queda limitado por el elevado número de complicaciones postoperatorias de estos pacientes y un alto riesgo de rechazo. Iniciar el tratamiento antiviral con la enfermedad ya establecida es la pauta más extendida. Se recomienda hacerlo antes de que alcancen estadios graves de fibrosis para conseguir una mejor respuesta. En los pacientes que alcanzan la RVS (12-49%) existe un aumento de supervivencia y una mejoría de los parámetros bioquímicos e histológicos. Las complicaciones hematológicas del tratamiento son las más importante y las más frecuentes, condicionando la continuidad del mismo. El uso de factores de crecimiento hematopoyético podría mejorar la cumplimentación terapéutica.

En pacientes con cirrosis por VHB, la utilización de análogos de núcleo(t)sidos puede lograr la mejoría o estabilización clínica (evitando o al menos retrasando el TH) y negativizar o al menos reducir al máximo los niveles del DNA VHB, minimizando el riesgo de recurrencia de la enfermedad. En pacientes *naïve*, la lamivudina se ha considerado la primera elección durante muchos años debido a su alta seguridad y eficacia, pero con el inconveniente de desarrollo de un elevado número de resistencias con el paso de los años. Tanto el entecavir como el tenofovir, por su potencia y elevada barrera genética, son buenos fármacos de primera línea. Además, en pacientes con cepas resistentes a lamivudina, la adición de tenofovir es muy eficaz con un bajo grado de nefrotoxicidad.

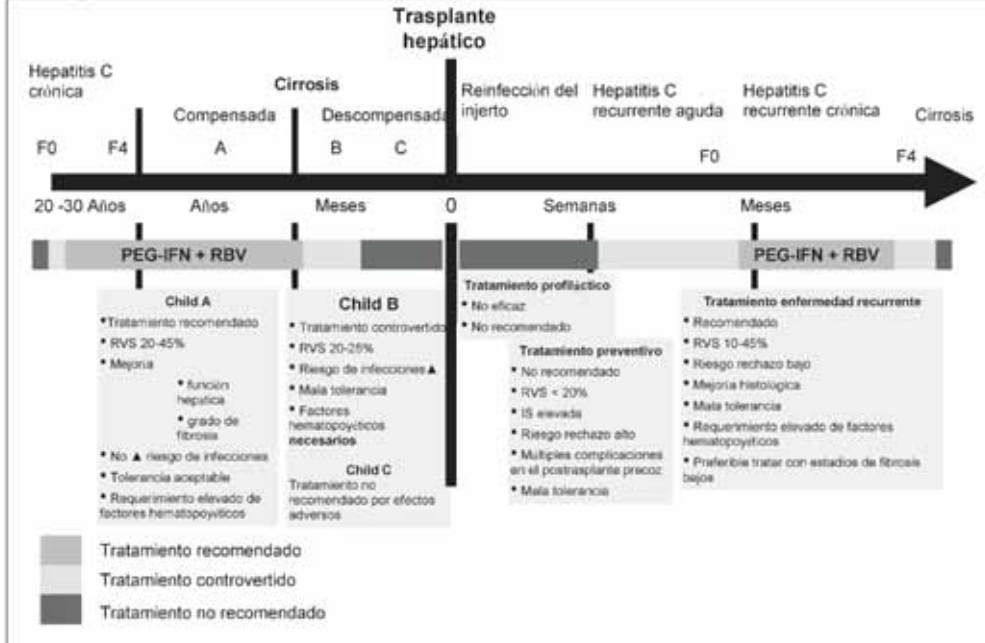
En el postrasplante la combinación de análogos de núcleo(t)sidos en la pauta que llevara previo al mismo junto con la administración de HBIG, bien IV o IM, se muestra eficaz para prevenir la reinfección del injerto en prácticamente el 100% de los casos. La combinación HBIG IM + lamivudina ha sido la más estudiada, y la de elección en caso de pacientes *naïve*.

## BIBLIOGRAFIA

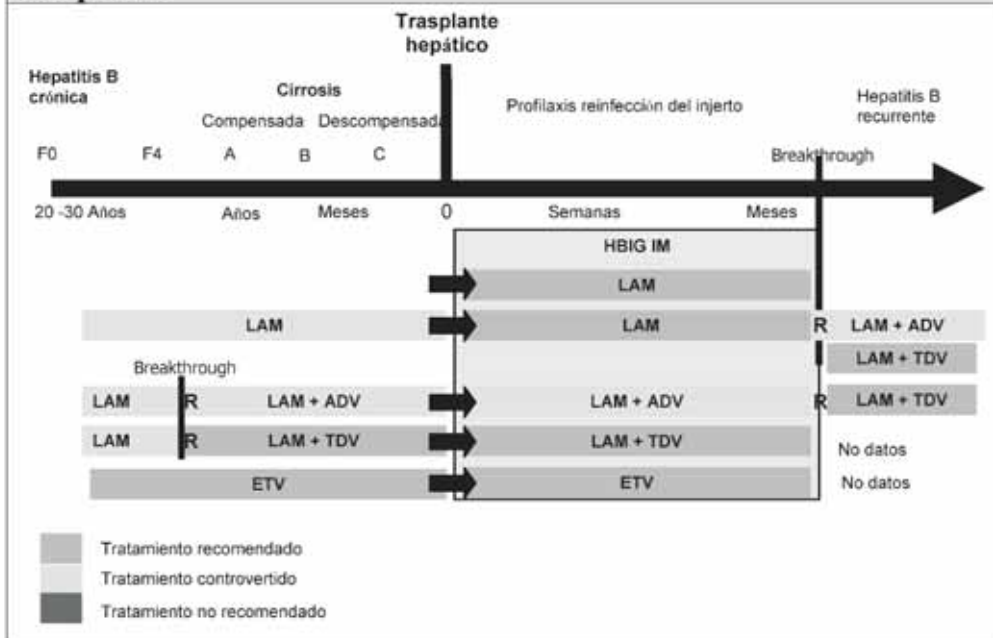
1. **Forns X**, García-Retortillo M, Serrano T, *et al.* Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003 Sep;39(3):389-96
2. **Carrión JA**, Martínez-Bauer E, Crespo G, *et al.* Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol.* 2009 Apr;50(4):719-28.
3. **Iacobellis A**, Ippolito A, Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition. *World J Gastroenterol.* 2008 Nov 14;14(42):6467-72.
4. **Kuo A**, Tan V, Lan B, Khalili M, Feng S, Roberts JP, Terrault NA. Long-term histological effects of preemptive antiviral therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl.* 2008 Oct;14(10):1491-7.
5. **Terrault NA**, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006 Aug;12(8):1192-204. Review.
6. **Berenguer M**, Palau A, Aguilera V, *et al.* Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Mar;8(3):679-87.
7. **Berenguer M**, Aguilera V, Prieto M, *et al.* Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009 Jul;15(7):738-46.
8. **Loomba R**, Rowley AK, Wesley R, *et al.* Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;6(6):696-700
9. **Gane EJ**, Angus PW, Strasser S, *et al.* Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology.* 2007 Mar;132(3):931-7.
10. **Samuel D.** Liver transplantation for chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008 Jan;32(1 Pt 2):S25-33. Review. F



**Figura 1: Esquema tratamiento anti-VHC antes y después del trasplante**



**Figura 2: Esquema tratamiento anti-VHB antes y después del trasplante**



**Tabla 1**

Tratamiento anti VHC en pacientes con cirrosis										
Autor	Año	N	Grupo Control	Child	Duración	Tipo tto.	RVS	Ef. adversos severos Abandonos Reducción dosis	Citopenias * % Causa abandono o reducción dosis	Infecciones
Manns*	2001			A	6-12 m	Peg-IFN + RBV	44%			
Fried*	2002			A	6-12 m	Peg-IFN + RBV	43%			
Di Marco	2007	102	No	A	6-12 m	Peg-IFN PegIFN/ RBV	22%	32% abandonos	3% trombopenia 11% leucopenia	
Crippin	2004	15	No	A-B-C	12 sem	IFN IFN+ RBV	33% (EOT)	87% e. a. severos	53% trombopenia 26% leucopenia	2 casos
Everson	2005	124	No	A-B-C	6-12 m	Peg-IFN + RBV	21%	53% abandonos 17% reducción	33% trombopenia 53% leucopenia 56% anemia	5 casos
Iacobellis	2007	66	63	A-B-C	6-12 m	Peg-IFN + RBV	20%	20% abandonos 39% reducción	3% trombopenia* 23% leucopenia* 12% anemia*	Mayor riesgo en grupo tratados
Iacobellis	2009	94	No	A-B	6-12 m	Peg-IFN + RBV	35%	20% abandonos 40% reducción	6% trombopenia* 17% leucopenia* 13% anemia*	5 casos
Carrión	2009	51	51	A-B-C	15 sem	Peg-IFN + RBV	20%	43% abandonos 49% reducción	22% trombopenia 45% leucopenia 67% anemia	Mayor riesgo en grupo tratados. No diferencias si profilaxis con norfloxacino.

\* Estudio no específico para pacientes cirróticos

**Di Marco V** et al. J Hepatol. 2007 Oct;47(4):484-91

**Crippin JS** et al. Liver Transpl. 2002 Apr;8(4):350-5

**Everson et al.** Hepatology. 2005 Aug;42(2):255-62.

**Iacobellis A** et al. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jul 1;30(2):146-53

**Carrión JA** et al. J Hepatol. 2009 Apr;50(4):719-28.

**Tabla 2**

<b>Tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C recurrente</b>									
Autor	Año	N	Grupo Control	Inicio	Duración	Tipo tto.	RVS	Ef. adversos severos Adhesión	Comentarios
Samuel	2003	52	SI (24)	> 6 m post TH	48 sem	Peg-IFN + RBV	21%	43% abandonos	No mejoría histológica
Neff	2004	57	No	---	≥24 s	Peg-IFN + RBV	27%	45% no tto completo	---
Dumortier	2004	20	No	20 meses post TH	48 sem	Peg-IFN + RBV	45%	20% abandono. 25% RAC	---
Rodriguez-Luna	2004	37	No	---	≥ 48 s	Peg-IFN + RBV	26%	50% no tto completo 37% abandonos	Mejoría índice necroinflamatorio, no fibrosis.
Chalasanani	2005	67	SI (33)	> 6 m post TH	48 sem	Peg-IFN	12%	30% abandonos 12% RAC	---
Castells	2005	48	SI (24)	3-4 m post TH	48 sem	Peg-IFN + RBV	34%	Anemia 71%, leucopenia 96%, RAC	---
Toniutto	2005	24	No	---	48 sem	IFN + RBV Peg-IFN + RBV	17% EOT	92% no tto completo con Prg-IFN; 50% con IFN	---
Fernandez	2006	47	No	3-149 m post TH	48 sem	Peg-IFN + RBV	23%	21% abandonos	Mejoría índice necroinflamatorio, no fibrosis.
Carrión	2007	81	SI (27)	> 6 m post THO	48 sem	Peg-IFN + RBV	49%	---	Menor tasa de progresión fibrosis
Angelico	2007	42	No	> 12 m post TH	48 sem	Peg-IFN Peg-IFN + RBV	38%	30% abandonos 9% RAC	---
Berenguer	2008	164	SI (75)	2-133 m post THO	48 sem	Peg-IFN Peg-IFN + RBV	37%	---	Aumento supervivencia y menor progresión fibrosis
Berenguer	2009	107	No	2-132 m post TH	355 d*	Peg-IFN + RBV	36%	---	Edad donante y fibrosis avanzada empeoran RVS
Jain	2009	60	No	---	48 sem	IFN + RBV Peg-IFN + RBV		39% abandonos	Mejoría fibrosis en RVS Mejoría BQ en todos

**Samuel D et al.** Gastroenterology 2003;124: 642-650.

**Chalasanani N et al.** Hepatology. 2005 Feb;41(2):289-98

**Dumortier J, et al.** J Hepatol. 2004 Apr;40(4):669-74.

**Carrión JA et al.** Gastroenterology. 2007 May;132(5):1746-56.

**Berenguer M et al.** Liver Transpl. 2009 Jul;15(7):738-46.

**Fernández I et al.** Liver Transpl. 2006 Dec;12(12):1805-12.

**Berenguer M et al.** Am J Transplant. 2008 Mar;8(3):679-87.

**Castells L, et al.** J Hepatol. 2005 Jul;43(1):53-9.

**Jain A et al.** Clin Transplant. 2009 Feb 20

## PREVENCIÓN Y MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

*Gregorio Castellano*

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital 12 de Octubre. Madrid.*

### Efectos adversos del tratamiento farmacológico de la hepatitis B

En los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg-positivo con transaminasas muy elevadas (más de tres veces el valor superior normal) y replicación baja del virus B (DNA < 6.3 log), está indicado el tratamiento con peginterferón durante un año para intentar la seroconversión HBeAg y el paso al estado de portador inactivo. En los restantes casos de hepatitis crónica B HBeAg-positivo y HBeAg-negativo el tratamiento consiste en la administración de análogos de los nucleosidos (lamivudina, telbivudina, entecavir) o de los nucleótidos (adefovir, tenofovir). Los efectos adversos (EA) del peginterferón serán analizados al hablar de la hepatitis C y ahora nos centraremos en los EA de los análogos de los nucleos(t)idos.

En los estudios de registro de la **lamivudina**, los efectos adversos de este fármaco fueron similares a los del placebo (tabla 1). En los estudios post aprobación se han descrito casos aislados de miopatía, neuropatía y pancreatitis, atribuidos a toxicidad mitocondrial. Aunque se trataba de pacientes con infección de VIH que tomaban múltiples fármacos y, por consiguiente, era difícil atribuir la toxicidad solo a la lamivudina, se ha comprobado que la lamivudina es capaz de inhibir la DNA polimerasa y mitocondrial.

En los estudios de registro de la **telbivudina**, este fármaco se comparó a la lamivudina y los EA fueron similares, salvo en el aumento de CPK que se detectó en el 7 % de los pacientes tratados durante un año y en el 12 % de los tratados durante dos años con telbivudina. Además, se han descrito casos aislados (0,5 %) de miopatía sintomática. Estos hechos obligan a practicar determinaciones de CPK cada 3-6 meses y vigilar la aparición de síntomas musculares en los pacientes tratados con telbivudina.

En los estudios de registro del **entecavir**, los EA fueron similares a los de la lamivudina, que recordemos eran similares a los del placebo. En los estudios post aprobación no se han detectado EA significativos.

En los estudios de registro del **adefovir**, los EA fueron similares al placebo y en los estudios de registro de **tenofovir** los EA fueron similares al adefovir. En los estudios post aprobación de ambos fármacos se han registrado casos de nefrotoxicidad atribuida a la acción de estos fármacos sobre los túbulos renales: depleción del DNA mitocondrial, apoptosis de las células epiteliales y alteración de la proteína-4. Estas lesiones provocan un aumento leve de la creatinina sérica (0,5 – 1 mg/dl) y disminución leve del fosfato sérico. Estos EA, además de leves, son infrecuentes (3-11%) y reversibles. Se han descrito casos raros de hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica. En la práctica clínica estos hechos obligan a monitorizar los niveles séricos de creatinina y fosfato y practicar un análisis elemental de orina cada 3-6 meses durante el tratamiento con adefovir y tenofovir. Si la creatinina aumenta  $\geq 0,5$  mg/dl o el fosfato disminuye a  $<2$  mg/dl, se debe valorar disminuir la dosis o suspender el adefovir/tenofovir.

Un EA potencial común a todos los análogos de los nucleos(t)idos es la aparición de toxicidad mitocondrial (miopatía, neuropatía, pancreatitis, acidosis láctica, hígado graso, insuficiencia hepática, nefrotoxicidad) ya que todos estos fármacos no solamente inhiben la DNA polimerasa del virus B, sino también la DNA polimerasa y mitocondrial. Otro EA potencial común a todos ellos es la aparición de un brote de hepatitis cuando aparecen virus B resistentes al fármaco; este hecho es más probable con aquellos medicamentos que tienen una alta tasa de resistencias (lamivudina, adefovir, telbivudina) y es excepcional con el entecavir y tenofovir.

La aparición de todos los EA antes comentados se ve facilitada por la existencia de insuficiencia renal, ya que esta prolonga la vida media de los fármacos. Por ello, en caso de insuficiencia renal la dosis de estos medicamentos se debe ajustar al aclaramiento de creatinina: una dosis cada dos días cuando el aclaramiento es de 50-30 ml/minuto, una dosis cada tres días cuando el aclaramiento es de 30-10 ml/minuto y una dosis semanal cuando el aclaramiento es inferior a 10 ml/minuto y el paciente sigue un programa de diálisis.

En las pacientes embarazadas que deben seguir tratamiento para la hepatitis B deberían utilizarse los medicamentos menos teratogénicos como telbivudina y tenofovir (clase B frente a la clase C de los restantes análogos) (tabla 1).

## Tratamiento farmacológico de la hepatitis C

El tratamiento actual de la hepatitis C es la combinación de peginterferón ( $\alpha$ -2a: 180  $\mu$ g/semana;  $\alpha$ -2b: 1,5  $\mu$ g/kg/semana) y ribavirina. Cuando el virus es de genotipo 1 o 4, la dosis de ribavirina se ajusta al peso (11-15 mg/kg/día) y el tratamiento se programa a 48 semanas. Cuando el virus es de genotipo 2 o 3 se administra una dosis fija de ribavirina (800 mg/día) y el tratamiento se programa a 24 semanas. No obstante, la duración del tratamiento se puede acortar o alargar en función de la respuesta virológica intra-tratamiento.

Los EA son muy importantes en el tratamiento de la hepatitis C, ya que su frecuencia es muy elevada y alrededor del 90 % de los pacientes presentan al menos un EA (tabla 2). Pero habitualmente los pacientes suelen presentar varios o incluso muchos EA. Esto disminuye la calidad de vida de los pacientes y convierte a los EA en la causa principal de disminución de la adherencia, de disminución de la dosis de los fármacos, de suspensión o abandono del tratamiento, y secundariamente de disminución de la eficacia del tratamiento anti-hepatitis C.

Para un mejor manejo de los EA del peginterferón y ribavirina, es fundamental adoptar tres medidas generales antes de iniciar este tratamiento. Primera, selección adecuada del paciente: unas cifras del hemograma mínimas (hemoglobina  $\geq$  12 g/dl, neutrófilos  $>1.000/\text{mm}^3$  y plaquetas  $>100.000/\text{mm}^3$ ) y una valoración de enfermedades que puedan empeorar durante el tratamiento como son las enfermedades cardiovasculares, psiquiátricas y autoinmunes. Segunda, informar al paciente de tres aspectos: a) los posibles EA e instruirle que la mayoría son leves y tratables y que es muy importante tolerarlos para mejorar la adherencia y la eficacia del tratamiento; b) informarle de la teratogenicidad de la ribavirina, por lo que deberá seguir un método anticonceptivo hasta 6 meses después del tratamiento; y c) informarle que para mejorar la tolerancia al síndrome gripal inicial debe administrarse el peginterferón antes del descanso semanal y automedicarse con paracetamol (2-3 g/día) o AINES. Tercera, monitorizar estrechamente el tratamiento programando visitas frecuentes y facilitando el acceso fácil del paciente al equipo médico para resolver sus dudas.

Los EA con mayor impacto clínico son el síndrome seudogripal, la sensación de cansancio, las alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia y trombopenia), las enfermedades psiquiátricas, los trastornos tiroideos y las lesiones cutáneas (tabla 2).

El **síndrome seudogripal** se caracteriza por fiebre, escalofríos, cefalea, artromialgias y malestar general. Aparece después de la administración del peginterferón, habitualmente durante las primeras 4-6 semanas. Para su tolerancia se aconseja la administración del peginterferón antes del descanso semanal y la automedicación con paracetamol o AINES. Estas mismas medidas, a veces asociadas a baja laboral, son las que se utilizan para mitigar la **sensación de cansancio** que puede acompañar durante todo el tratamiento.

La **anemia** se presenta en el 15-25 % de los pacientes tratados. Su mecanismo de producción es doble: de un lado, la toxicidad medular del peginterferón que inhibe la proliferación de las células progenitoras de la médula ósea; de otro lado, y más importante, la hemólisis que produce la ribavirina. El riesgo potencial más importante es la aparición de un accidente isquémico, y este riesgo está aumentado en los individuos con enfermedades cardiovasculares previas en los que hay que seguir un control muy estrecho de la posible anemia. Durante el tratamiento antiviral, los pacientes sin cardiopatía que presenten una hemoglobina  $<10$  g/dl y los pacientes con cardiopatía en los que la hemoglobina haya disminuido  $>2$  g/dl en cuatro semanas, se aconseja disminuir la dosis de ribavirina a 600 mg/día o realizar una bajada escalonada de 200 en 200 mg. En los pacientes sin cardiopatía con hemoglobina  $<8,5$  g/dl y en los pacientes con cardiopatía con hemoglobina  $<12$  g/dl tras cuatro semanas de haber disminuido la ribavirina, se aconseja suspender la ribavirina.

La disminución de la ribavirina a menos de 10,6 mg/kg/día o la suspensión de la ribavirina disminuyen la respuesta al tratamiento, ya que existe una relación entre dosis de ribavirina y respuesta al tratamiento, pero también con la frecuencia de la anemia: a mayor dosis de ribavirina, mayor respuesta y mayor anemia, siendo la dosis de 15 mg/kg/día de ribavirina la que ofrece un mejor balance entre respuesta y anemia. Por ello, es muy importante intentar no disminuir la dosis ni suspender la ribavirina y la alternativa para el tratamiento de la anemia es la administración de eritropoyetina (EPO). El tratamiento con EPO permite no modificar la dosis de ribavirina en el 80-90% de los pacientes, ya que aumenta la hemoglobina una media de 3 g/dl. Sin embargo, hasta la actualidad no se ha podido demostrar que la administración de EPO aumente la respuesta al tratamiento. En el estudio IDEAL la respuesta fue similar en los pacientes con anemia tratados y no tratados con EPO; pero en otro estudio se demostró que si la dosis de ribavirina era de 15 mg/kg/día en vez de 13 mg/kg/día la administración de EPO si aumentaba la respuesta al tratamiento. Por tanto, parece que la EPO mejoraría la respuesta al tratamiento antiviral si la dosis de ribavirina es máxima. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar este hecho, ya que el tratamiento con EPO es caro y no está exento de toxicidad potencial (hipertensión arterial, tromboembolismo, aplasia, eventos cardiovasculares). De esta forma, no existe un consenso actual sobre la administración de EPO. Pero a falta del mismo, una propuesta razonable sería: con el objetivo de no disminuir la ribavirina, en los pacientes con una hemoglobina  $<10$  g/dl ( $<12$  g/dl en cardiopatas) o con una hemoglobina que ha disminuido  $>2$  g/dl en dos semanas se debería

valorar la administración de EPO (40.000 U/semana). Si con ello la hemoglobina aumenta  $<1$  g/dl en cuatro semanas se debería incrementar la dosis de EPO (60.000 U/semana) y si tampoco hay respuesta con este incremento se debería suspender la EPO. Por otro lado, si después de instaurar el tratamiento con EPO la hemoglobina asciende a  $>13$  g/dl ( $>15$  g/dl en cardiopatas) se debería valorar la disminución de la dosis de EPO.

La **neutropenia** afecta al 30% de los pacientes que siguen tratamiento para la hepatitis C, aunque una cifra  $<500/\text{mm}^3$  la presentan solo el 1%. Este EA está provocado por la toxicidad medular del peginterferón, ya que la asociación de ribavirina no aumenta la intensidad ni la frecuencia de la neutropenia. El riesgo potencial de la neutropenia son las infecciones, sin embargo no se ha demostrado una relación entre infección y cifras de neutrófilos y, por otro lado, la incidencia de infecciones graves es inferior al 1%. No obstante, se considera que hay poblaciones de riesgo para la infección por neutropenia, como son los pacientes con infección VIH, trasplante hepático o cirrosis hepática descompensada. Según ficha técnica, en los pacientes con una cifra de neutrófilos  $<750/\text{mm}^3$  se debe disminuir la dosis de peginterferón ( $\alpha$ -2a: 135  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ;  $\alpha$ -2b: 0.75-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ) y en los pacientes con  $<500/\text{mm}^3$  se debe suspender el peginterferón. Una alternativa a la disminución o suspensión del peginterferón es la administración de factor estimulante de las colonias de granulocitos (GC-SF); pero la experiencia con este factor es escasa y no se ha demostrado todavía que disminuya las infecciones ni aumente la respuesta al tratamiento antiviral y, por el contrario, su coste es elevado. Por tanto, no existe información suficiente sobre la utilización de GC-SF, pero con la información disponible la propuesta de manejo de la neutropenia podría ser la siguiente: en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo (infección VIH, trasplante hepático, cirrosis descompensada) y con una cifra de neutrófilos de 750-500/ $\text{mm}^3$  se debería disminuir la dosis de peginterferón. En los pacientes con una cifra de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ , si no pertenecen a grupos de riesgo se debería disminuir la dosis de peginterferón y si pertenecen a grupos de riesgo se debería asociar la administración de GC-SF (300  $\mu\text{g}/\text{vía}$  subcutánea/1-3 veces por semana).

La **trombopenia** aparece en el 20-50% de los pacientes con tratamiento anti-hepatitis C, pero una cifra  $<50.000/\text{mm}^3$  la presentan solo el 5%. El mecanismo de producción es también la toxicidad medular del peginterferón. El riesgo potencial de la trombopenia es el desarrollo de hemorragias, pero ello es excepcional salvo en los pacientes con cirrosis hepática. En los enfermos con una cifra de plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$  se aconseja disminuir la dosis de peginterferón a las mismas dosis que en la neutropenia. En los pacientes con una cifra de plaquetas  $<25.000/\text{mm}^3$  se aconseja suspender el peginterferón. Para evitar disminuir o suspender el peginterferón, y con ello disminuir teóricamente la tasa de respuesta al tratamiento antivírico, se está estudiando el valor de la administración del agonista de la trombopoyetina denominado eltrombopag. Los resultados iniciales son alentadores, ya que en pacientes cirróticos, con una cifra de plaquetas basal de 20-70.000/ $\text{mm}^3$ , la administración de 75 mg/día de eltrombopag durante cuatro semanas eleva la cifra de plaquetas a  $>100.000/\text{mm}^3$  en el 95% de los casos (lo que permite iniciar el tratamiento antiviral) y a una cifra  $>200.000/\text{mm}^3$  en el 52% de los pacientes. Además, el porcentaje de pacientes que completa el tratamiento durante 12 semanas también aumenta con la administración de eltrombopag.

El tratamiento para la hepatitis C puede causar diversas alteraciones psiquiátricas como labilidad emocional, irritabilidad, alteración de la concentración, insomnio, ansiedad, agitación, psicosis y **depresión**. Esta última, que afecta al 6-10% de la población general, se ha detectado en el 16-82% de los pacientes en tratamiento para la hepatitis C, con una cifra media del 33%. La depresión se atribuye al efecto del peginterferón sobre el sistema nervioso central con alteración de la neurotransmisión serotoninérgica y la expresión de citocinas. Esto da lugar a las manifestaciones típicas de tristeza, pérdida del interés, fatiga, insomnio, hiporexia, disminución de la concentración y memoria, baja autoestima, sentimiento de culpa, pesimismo, e ideas o gestos autolíticos, las cuales constituyen los 10 criterios de depresión según la OMS. Estos síntomas se recogen en escalas que rellena el propio paciente o el médico y que sirven para el diagnóstico de la depresión. La disminución o suspensión del peginterferón por depresión disminuye la eficacia del tratamiento antivírico, mientras que el tratamiento de esta depresión con antidepresivos hace que no disminuya la respuesta al mismo. Por tanto, salvo en los casos con riesgo de suicidio, debe evitarse suspender el tratamiento antiviral tratando al enfermo con antidepresivos. Existen tres tipos de antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), tricíclicos, y otros. Los ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina) son los antidepresivos actualmente más utilizados y, de ellos, el citalopram y escitalopram son los teóricamente más recomendables en los pacientes en tratamiento antiviral, ya que son bloqueadores débiles del citocromo P450 y, por tanto, producen pocas interacciones medicamentosas; no así la paroxetina o fluoxetina que son bloqueadores potentes del citocromo P450. Se han ensayado tres tipos de estrategias en el tratamiento de la depresión inducida por el peginterferón: tratamiento preventivo a todos los pacientes que van a ser tratados de su hepatitis C; tratamiento preventivo solo en los pacientes que tienen antecedentes de depresión; y tratamiento de solo aquellos pacientes que desarrollan depresión durante el tratamiento anti-hepatitis C. Los estudios sobre el tratamiento preventivo en todos los pacientes han dado resultados contradictorios y en la actualidad existen múltiples ensayos clínicos en marcha para conocer si esta estrategia juega algún papel. El tratamiento preventivo en pacientes con antecedentes de depresión ha dado resultados más homogéneos, ya que ha demostrado que los antidepresivos mejoran la depresión comparado con un primer ciclo de interferón sin tratamiento antidepresivo o comparado con placebo. En cuanto al tratamiento de solo los pacientes que son diagnosticados de depresión durante el tratamiento anti-hepatitis C, el único estudio controlado con placebo ha demostrado que el citalopram disminuye significativamente los síntomas depresivos. Con toda esta información la propuesta de manejo de la depresión sería la siguiente: cuando en un paciente se decide iniciar un tratamiento para su hepatitis C, si existen antecedentes de depresión

debe ser derivado al psiquiatra, quien valorará la necesidad de un tratamiento específico, y una vez compensada la enfermedad psiquiátrica se podrá iniciar el tratamiento antiviral; en los restantes casos si el tratamiento antiviral provoca depresión se pautará un ISRS (por ejemplo, citalopram o escitalopram: 20 mg/día). Si este tratamiento compensa la depresión se continuará hasta tres meses después de finalizar el tratamiento anti-hepatitis C. Si este tratamiento no compensa a la depresión o el paciente en cualquier momento tiene ideas de suicidio deberá ser remitido al psiquiatra.

Los **trastornos tiroideos** se presentan en el 12% de los pacientes con tratamiento anti-hepatitis C, siendo más frecuentes en mujeres y en aquellos individuos con antecedentes familiares de enfermedades tiroideas o que tienen anticuerpos antitiroideos positivos. Estos trastornos se deben a un mecanismo doble del peginterferon: toxicidad directa sobre el tiroides y efecto inmune múltiple (aumento de la expresión de antígenos del CMH-clase I en tirocitos, aumento de la actividad de IL-6, y activación de linfocitos, macrófagos, células NK y neutrófilos). La toxicidad directa puede causar tiroiditis destructiva o hipotiroidismo no autoinmune, mientras que las acciones inmunes sobre el tiroides producen una infiltración tiroidea de linfocitos T denominada genéricamente tiroiditis autoinmune, la cual puede manifestarse solo por elevación de los anticuerpos antitiroideos (anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina), o bien a través de una diferenciación Th-1 por hipotiroidismo de Hashimoto, o a través de una diferenciación Th-2 por hipertiroidismo de Graves. La enfermedad de Hashimoto se caracteriza por anticuerpos antitiroideos positivos y por un perfil hormonal de hipotiroidismo con o sin bocio. El hipotiroidismo no autoinmune, sin embargo, cursa sin anticuerpos antitiroideos ni bocio. En la enfermedad de Graves los anticuerpos antitiroideos son positivos o negativos negativos, los anticuerpos antireceptor de TSH son positivos y/o existe hipercaptación de yodo radiactivo por el tiroides y el perfil hormonal es de hipertiroidismo. En la tiroiditis destructiva los anticuerpos antitiroideos son negativos, la captación de yodo radiactivo por el tiroides está disminuida y el perfil hormonal tiene tres fases sucesivas de hipertiroidismo, hipotiroidismo y resolución. En todo paciente en el que se plantee tratamiento para su hepatitis C, se debe determinar basalmente la TSH y los anticuerpos antitiroideos. Si la TSH es anormal, se debe diagnosticar la enfermedad tiroidea e instaurar tratamiento específico: tiroxina en el hipotiroidismo y betabloqueantes y/o metimazol en el hipertiroidismo; una vez compensada la enfermedad tiroidea se puede iniciar el tratamiento anti-hepatitis C. Si la TSH es normal se puede iniciar tratamiento antivírico y realizar un control de TSH cada tres meses; si en alguna determinación la TSH es anormal, se debe diagnosticar la enfermedad tiroidea y aplicar el tratamiento específico mientras se continua el tratamiento antiviral C, pero en el caso de hipertiroidismo hay que valorar la suspensión o no del tratamiento antiviral ya que hipertiroidismo inducido por interferón puede persistir después de finalizar el tratamiento antivírico.

El peginterferón puede afectar a la piel por múltiples mecanismos: toxicidad directa, alergia, autoinmunidad, aumento de la fase telogen. Estos mecanismos pueden causar múltiples **alteraciones cutáneas**. La irritación en el punto de inyección es la más frecuente (82%) y se recomienda alternar el punto de inyección. La sequedad de piel y mucosas (23%) se combate con crema hidratante e hidratación oral. El rash urticariforme (21%) se trata con crema de corticoides, antihistamínicos y sedantes. La caída de cabello (25%) no tiene un tratamiento eficaz, pero se recomienda cortar el cabello y aplicar minoxidil sobre el cuero cabelludo, en espera de su resolución después de suspender el tratamiento antiviral. La aparición o empeoramiento de enfermedades como psoriasis, vitiligo, liquen plano o vasculitis obliga a derivar el paciente al dermatólogo.

Existen **otros EA** posibles (tabla 2), que no suelen tener el mismo impacto clínico de los ya comentados. Entre ellos está la tos que presentan aproximadamente el 20% de los pacientes que toman ribavirina y cuyo tratamiento es sintomático (evitar el tabaco, humidificación, antitusígeno). Las alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos, dispepsia, diarrea) suelen ser leves y su tratamiento es también sintomático incluyendo antieméticos y antidiarreicos. Pueden aparecer algunas alteraciones metabólicas como hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia, cuyo tratamiento es el habitual de estas alteraciones. Se han descrito casos aislados de alteraciones oftalmológicas (neuritis óptica, vasculitis retiniana, retinopatía), sobre todo en pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial, en los que se aconseja realizar una valoración ocular basal y vigilar estas posibles complicaciones durante el tratamiento. El tratamiento con peginterferón puede provocar una agudización de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, vasculitis, trombopenia autoinmune, anemia emolítica, miastenia gravis, hepatitis autoinmune...) y en este caso debe valorarse la relación beneficio/riesgo de suspender el tratamiento antiviral.

## Conclusiones

El tratamiento de la hepatitis B con análogos de los núcleos(t)idos es un tratamiento seguro y bien tolerado, ya que EA significativos son infrecuentes (5-10 %), leves y reversibles. Los puntos a tener en cuenta son los siguientes: monitorizar los niveles séricos de CPK cuando se utiliza telbivudina; monitorizar los niveles séricos de creatinina y fosfato y el análisis elemental de orina cuando se utiliza adefovir o tenofovir; controlar la aparición de resistencias para evitar que se produzca un brote de hepatitis; ajustar las dosis al aclaramiento de creatinina cuando exista insuficiencia renal; y utilizar los fármacos menos hepatogénicos (telbivudina, tenofovir) en las mujeres embarazadas.

Los EA del tratamiento de la hepatitis C con peginterferón y ribavirina son muy importantes, ya que son muy frecuentes (90% de los pacientes) y son la principal causa de disminución de dosis, de suspensión o abandono del tratamiento antiviral, y de disminución de su eficacia.

Para la prevención de los EA del tratamiento antiviral de la hepatitis C es fundamental seleccionar bien a los candidatos y, previo al mismo, valorar la coexistencia de enfermedades que puedan empeorar como citopenias, depresión y enfermedades tiroideas, autoinmunes u oculares.

Para la detección y tratamiento precoz de los múltiples posibles EA del tratamiento anti-hepatitis C es esencial informar a los pacientes de estos aspectos y realizar múltiples controles durante el tratamiento antiviral.

En todos los EA asociados al tratamiento con peginterferón y ribavirina se intentará su tratamiento específico sin reducir la dosis ni suspender los fármacos antivirales, pues esto mejorará no solo la tolerancia del paciente sino también la eficacia del tratamiento antiviral.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: chronic hepatitis B *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
- European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
- Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S185-S195.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374.
- Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S. Ribavirin. Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50: 402-411.
- McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodríguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227-2236.
- Schafer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. A critical review. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16: 186-201.
- Kraus MR, Schäfer A, Schötter K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, Scheurle M. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531-536.
- Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661-672.



	A. Nucleósidos			A. Nucleótidos	
	Lamivudina LAM	Telbivudina LdT	Entecavir ETV	Adefovir ADV	Tenofovir TDF
<b>EA aprobación (estudios 1-2 años)</b>	= placebo	=LAM+ ↑CPK	= LAM (placebo)	= placebo	= ADV (placebo)
<b>EA post-aprobación</b>	Miopatía Neuropatía Pancreatitis (VIH)	Miopatía	No	Nefro- toxicidad	Nefro- toxicidad
<b>EA potenciales</b>					
-Tox. mitocondrial	?	?	?	?	?
- Hepatitis aguda	+++	++	-/+	++	-/+
<b>Precaución</b>					
-Insf. Renal: ↓ dosis	+	+	+	+	+
-Embarazo: categoría	C	B	C	C	B

Tabla 1. Efectos adversos de los Análogos de los Nucleós(t)idos en Hepatitis B

<b>PEGINTERFERÓN</b>	<b>RIBAVIRINA</b>		
S. Seudogripal*.....	>90%	Anemia hemolítica*.....	15-25%
Astenia* .....	50-62%	Tos .....	17%
Cefalea .....	50-64%	Prurito .....	12%
Mialgias .....	42-56%	Rash .....	20%
Artralgias .....	27-35%	Hiperuricemia.....	20%
Alt. Gastrointestinales .....	20-43%	<b>TERATOGENIA</b>	
Anorexia .....	14-32%		
Adelgazamiento .....	20-40%		
Anemia* .....	15-25%		
Neutropenia* .....	20-30%		
Trombopenia* .....	10-50%		
Alts. Psiquiátricas* .....	20-35%		
Trs. Tiroideos* .....	2-40%		
Alts. Cutáneas* .....	20-82%		
Alts. metabólicas: DM, ↑TG ...	5-20%		
Autoinmunidad .....	<5%		
Alts. Oculares .....	<5%		

\* = efectos adversos con mayor impacto clínico

Tabla 2. Efectos adversos de Peginterferón y Ribavirina en Hepatitis C

## PREVENCIÓN DE LAS HEPATITIS VIRALES

Miguel Bruguera

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona y Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis A y la hepatitis B son enfermedades prevenibles, ya que disponemos de vacunas eficaces que permiten evitarlas. No obstante, los programas de vacunación universal no se han empezado a aplicar en el mundo desarrollado hasta estos últimos 10 años, por lo que todavía existe una gran parte de la población que está expuesta a infectarse. Ello exige medidas sanitarias para disminuir los riesgos de contagio y el uso de vacunas en la población con mayor riesgo.

Para la hepatitis C no disponemos todavía de vacuna por lo que su prevención pasa por la aplicación de medidas de carácter sanitario. Al ser esta forma de hepatitis una enfermedad que se adquiere mayoritariamente por vía parenteral su prevención exige evitar los riesgos parenterales de tipo sanitario como extrasanitario. En este capítulo se revisan las características y las indicaciones de las vacunas de la hepatitis A y B, así como otras medidas de prevención de las hepatitis.

### HEPATITIS A

#### MEDIDAS SANITARIAS

La hepatitis A es una enfermedad de transmisión fecal-oral, por lo que la medida más necesaria es la potabilización del agua de consumo. Los pacientes con hepatitis A aparecida después de un viaje a un país menos desarrollado que el propio se han infectado por haber tomado bebidas contaminadas con VHA.

Los cuidadores o cuidadoras en guarderías infantiles pueden infectarse con el contacto con heces de niños pequeños que padecen una hepatitis A, generalmente asintomática a esta edad. En este ámbito es muy necesario el cuidado en cambiar pañales y en manejar los que han quedado contaminados por heces, así como un lavado de las manos frecuente, especialmente después de cambiar y lavar a los niños.

El lavado de las manos después de ir al baño es una regla de higiene que debe ser bien aprendida en la época infantil. Los casos de hepatitis A, a veces epidémicos, ligados al consumo de alimentos contaminados suelen estar en relación con algún manipulador de alimentos una mala higiene personal, que pasaba una hepatitis A asintomática.

#### GAMMAGLOBULINA

Durante muchos años la administración de gammaglobulina ha constituido la medida habitual de prevención de la hepatitis A, tanto en preexposición, como antes de emprender un viaje de riesgo, o postexposición, como en los contactos domésticos de pacientes con una hepatitis A, o para combatir un brote epidémico comunitario. La vacuna ha substituido claramente a la gammaglobulina por su mayor eficacia y mayor duración de la protección en estas circunstancias.

#### VACUNA DE LA HEPATITIS A

Tipos. Las tres vacunas de la hepatitis A disponibles en España, Havrix, producida por Glaxo Smith Kline (GSK), y Avaxim y Vatqa, sintetizadas por Merck Sharp & Dohme y comercializadas por Aventis Pasteur, contienen virus inactivados con formol, desarrollados en cultivos celulares *in vitro*, y luego absorbidos en hidróxido de aluminio para aumentar su inmunogenicidad.

Inmunogenicidad. La inmunogenicidad de estas tres vacunas es muy similar. Más del 95 % de los adultos sanos que son vacunados desarrollan anticuerpos contra el VHA dentro del mes inmediato a su administración y cerca del 80 % lo han hecho a los 15 días. Los títulos de anti VHA inducidos por la vacuna son más bajos en las personas de mayor edad, en las personas inmunodeprimidas y los que padecen una enfermedad hepática crónica.

Duración del efecto protector. Seguramente la protección inducida por la vacuna es de carácter permanente, o por lo menos muy prolongada, en relación a la memoria inmunológica y por tanto no se consideran necesarias las dosis de refuerzo.

#### VACUNACIÓN DE PERSONAS PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO

Personas con riesgo ocupacional. Incluye el personal que trabaja en guarderías infantiles, los trabajadores en contacto con aguas residuales, y los que trabajan con primates, que son animales que pueden tener una infección natural por VHA.

Viajeros internacionales. Son los que viajan a zonas de riesgo, que para los ciudadanos españoles son todos los países del mundo excepto los de Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda, Japón, Estados Unidos y Canadá. En esta categoría se podrían incluir los miembros del cuerpo diplomático y las tropas expedicionarias, y también los padres que viajan a países con alta endemicidad de hepatitis A para conseguir niños en adopción.

Los viajeros a regiones de riesgo deben vacunarse por lo menos un mes antes de emprender el viaje para asegurar que desarrollan títulos elevados de anticuerpos antes de marchar. Si el intervalo es más corto puede utilizarse una pauta acelerada con dos semanas de intervalo entre dos dosis de vacuna, y una dosis de refuerzo a los 6 meses.

Homosexuales masculinos. Pueden infectarse por exposición al VHA en prácticas sexuales con contacto con materias fecales.

Convivientes de pacientes con hepatitis aguda A. La administración de vacuna de la hepatitis A en los que conviven con un niño que desarrolla una hepatitis A posee una eficacia para prevenir casos secundarios, y además induce una inmunidad permanente que protege frente a ulteriores contactos con el virus.

Pacientes con hepatitis crónica C. Se justifica esta indicación por el mayor riesgo de estos pacientes de presentar una hepatitis fulminante si contraen una hepatitis A.

## VACUNACIÓN UNIVERSAL

La neutralización de la hepatitis A como un problema sanitario exige la introducción en los países de endemicidad moderada, como es España, de la vacunación universal, ya que la vacunación selectiva se ha demostrado poco eficaz.

La vacunación universal de los niños pequeños garantiza tasas altas de cobertura y de respuesta de anticuerpos, hace innecesarios los exámenes pre y postvacunales, protege no solo a los receptores de la vacuna, sino que también protege a los adultos con los que estos niños se relacionan, como familiares y cuidadores, que dejan de estar en riesgo de infectarse a través de los niños en el caso que estos se hubieran infectado.

## HEPATITIS B

### NORMAS GENERALES

Para minimizar los riesgos de contraer una hepatitis B conviene evitar cualquier efracción percutánea con material que pueda estar contaminado con el VHB (material médico no esterilizado, jeringas y agujas para inyectarse droga, útiles para tatuajes y piercings) y mantener relaciones sexuales de riesgo.

El cribado de los donantes en bancos de sangre con marcadores serológicos del VHB ha eliminado prácticamente la hepatitis B postransfusional.

### GAMMAGLOBULINA ANTIHEPATITIS B

Es un preparado de gammaglobulina rico en anti HB obtenido de donantes con tasas elevadas de anticuerpos. Se utiliza de modo casi exclusivo en la prevención de la hepatitis B neonatal en niños que nacen de madres infectadas por el VHB (ver más adelante) y después de un contacto con el VHB en caso de haber mantenido relaciones sexuales con un portador del VHB o de un accidente de inoculación accidental en un sanitario con material contaminado con sangre de una persona infectada por VHB.

### VACUNAS DE LA HEPATITIS B

Tipos. Las vacunas plasmáticas obtenidas de plasma de donantes portadores de HBsAg que no estuvieran en replicación viral, ya no se utilizan en los países occidentales y han sido substituidas por vacunas recombinantes.

Existe un preparado de vacuna de la hepatitis B que contiene también antígeno de la hepatitis A (Twinrix, del laboratorio Glaxo Smith Kline), que se utiliza cuando interesa conseguir la protección frente a las dos formas de hepatitis vírica.

Inmunogenicidad. El efecto protector de la vacuna de la hepatitis B se relaciona con la formación de anticuerpos frente al HBsAg. Después de la primera dosis sólo el 20 - 30 % de los adolescentes o adultos vacunados desarrollan títulos de antiHBs superiores a 10 mUI/mL, que es el mínimo título que asegura protección.

Después de la tercera dosis el número de vacunados con títulos protectores es de 90 - 95 % . En los niños la proporción de respondedores a la vacuna es de 98 - 100 %.

Las personas de más de 40 años, obesas, fumadoras o con algún tipo de inmunodeficiencia responden a la vacuna en una proporción menor que la población joven e inmunocompetente.

Una cierta proporción de no respondedores a la vacuna son positivos para anti HBc, y se considera que estas personas aparentemente sanas son portadoras crónicas del VHB, razón por la cual no desarrollan anticuerpos ante la vacuna.

Pautas y vías de inmunización. La pauta de administración incluye dos inyecciones separadas por un mes de intervalo, y una dosis de refuerzo a los 6 – 12 meses de la primera. En general la dosis para niños y adolescentes es la mitad de la utilizada en adultos, mientras que para las personas inmunodeficientes, como los pacientes hemodializados, se recomiendan dosis dobles que en los adultos.

Si se desea obtener una protección rápida, por ejemplo en viajeros internacionales sin tiempo suficiente para recibir la pauta convencional, ni tan solo la pauta acelerada de 0,1 - 2 meses, se puede acortar a la mitad el intervalo entre las dos primeras dosis, de modo que éste sea solo de 2 semanas.

También se autoriza para la vacunación de adolescentes una pauta que incluye solo dos dosis para adulto, separadas por 4 – 6 meses, que induce una respuesta de anticuerpos similar a la pauta clásica.

Moderadas alteraciones en el cumplimiento de la pauta de vacunación en el sentido de ampliar los intervalos entre las dosis influye poco en el resultado final. En general, se recomienda proseguir las pautas interrumpidas por cualquier motivo, antes que volver a iniciar la vacunación.

Duración del efecto protector. La gran mayoría de los vacunados que han desarrollado anticuerpos frente al VHB después de la vacunación permanece protegida, Esto es debido a la existencia de la memoria inmunológica, que les permite responder con una respuesta anamnésica de antiHBs después de una eventual exposición al VHB. Por esta razón no se recomienda actualmente la administración de dosis de refuerzo años después de la vacunación inicial, excepto en aquellas personas que por su inmunodeficiencia carezcan de esta memoria inmunológica, como son los pacientes en programa de hemodiálisis periódica. En ellos conviene efectuar anualmente una determinación de anti HBs y administrar una dosis de recuerdo de vacuna cuando el nivel de anti HBs caiga por debajo de 10 mUI/mL.

Efectos adversos. Algunos autores han sugerido que la vacuna de la hepatitis B podría inducir enfermedades desmielinizantes, como una esclerosis múltiple o un síndrome de Guillain-Barré, pero este temor nunca ha podido justificarse por estudios de casos y controles.

#### VACUNACIÓN DE PERSONAS PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO

Homosexuales masculinos y heterosexuales promiscuos. La transmisión sexual es una de las forma más eficientes de transmisión del VHB, por tanto es indispensable recomendar la vacunación en todas las personas con riesgo de infectarse por esta vía.

Personal sanitario. La hepatitis B fue la forma más común de hepatitis en los sanitarios hasta principios de los años 90 cuando se generalizó la vacuna de la hepatitis B entre ellos.

Los cirujanos infectados por VHB con replicación viral activa no deben ser autorizados a efectuar procedimientos quirúrgicos con riesgo de transmisión del virus a sus pacientes, hasta que el tratamiento no haya causado la interrupción de la replicación del virus.

Drogadictos iv. Los drogadictos que utilizan la vía intravenosa tienen un elevado riesgo de contraer una hepatitis B en el primer año de iniciado el hábito. No obstante es difícil identificar esta población de manera temprana, por lo que fallan la mayoría de intentos de ofrecerles la vacuna.

Convivientes con pacientes infectados. Los familiares que conviven deberían ser vacunados, especialmente las que mantienen relaciones físicas íntimas con la persona infectada.

Hijos recién nacidos (RN) de madres infectadas. Los RN de mujeres con infección por VHB tienen un riesgo superior al 90 % de infectarse en el momento del parto si la madre está en periodo de replicación viral. Los RN infectados suelen convertirse en portadores crónicos del virus. El examen sistemático del HBsAg de todas las gestantes, y la aplicación de medidas de inmunización pasivo-activa el primer día de vida en el RN de mujeres infectadas, es decir la administración de gammaglobulina rica en anti HBs y de la primera dosis de vacuna de la hepatitis B, evita la transmisión del VHB de la madre al hijo.

Viajeros. Es recomendable vacunar a aquellos que viajan a países con elevada endemicidad para el VHB y puedan o piensen mantener relaciones sexuales con locales, o que van residir tiempo en estas regiones, como misioneros, cooperantes o trabajadores, con lo que pueden estar expuestos a tener que recibir asistencia médica o a mantener contactos personales muy próximos con la población autóctona.

Pacientes en hemodiálisis. Los pacientes de las unidades de hemodiálisis deben ser examinados antes de entrar en diálisis para que en caso de ser portadores de HBsAg se dialicen en una unidad separada, exclusiva para pacientes con infección por VHB. Los que no tienen anti HBs deben ser vacunados. De modo periódico (p.e. cada año) debería comprobarse si persiste un título de anti HBs superior a 100 UI/l, y en caso negativo proceder a la administración de una dosis de recuerdo de vacuna.

## VACUNACIÓN UNIVERSAL

La vacunación universal frente la hepatitis B es la medida más eficaz para prevenir la de hepatitis B y sus complicaciones. En regiones donde la mayoría de nuevas infecciones se dan en adolescentes y adultos se recomendó la vacunación universal de los preadolescentes con objeto de demorar lo menos posible el impacto de la vacunación sobre la incidencia de la enfermedad.

## HEPATITIS C

La prevención de la hepatitis C solo puede efectuarse evitando los factores que favorecen la transmisión del virus responsable.

Cribado en Bancos de sangre. Con la introducción, en 1990, de las pruebas de cribado de primera generación para anti-VHC, la transmisión de hepatitis C postransfusional se redujo alrededor de un 80%.

En Julio de 1999, empezó a realizarse el cribado de las donaciones de sangre por NAT (determinación de ARN de VHC por RT-PCR en mezclas de donaciones o mini-pools). Con esta medida el riesgo residual de transmisión de hepatitis C por transfusión en España es actualmente de 1 por 2 400 000 unidades de sangre extraídas..

Prevención de la hepatitis nosocomial. Los casos residuales de hepatitis C no relacionados con el uso de droga pueden ser mayoritariamente de origen nosocomial. Los pacientes suelen infectarse en los hospitales por contaminación cruzada a partir de otros pacientes infectados. Se ha establecido la responsabilidad de las endoscopias digestivas en las que se ha efectuado una toma de biopsias si ha habido insuficiente desinfección del canal de biopsia, y de los viales multidosis en la aparición de pequeños brotes de hepatitis C y con la violación de las precauciones estándar, por ejemplo no cambiarse los guantes después de atender un paciente y pasar a atender a otro.

Los cirujanos infectados por VHC deben abandonar las prácticas quirúrgicas que predisponen a las infecciones, como la cirugía abdominal y ginecológica, la cirugía ortopédica y traumatológica, y la cirugía torácica.

El incumplimiento de esta norma comportaría una infracción de carácter ético, ya que no es deontológicamente aceptable someter a un paciente al riesgo de contraer una enfermedad para la que no disponemos de un tratamiento que sea eficaz en todos los casos, ni que podamos prevenir con una vacuna. Por otra parte, en caso de reclamación judicial por parte del paciente infectado por VHC con toda seguridad fallaría a favor del reclamante, si el cirujano conocía su situación potencialmente contagiosa y no hubiera advertido del riesgo al paciente. Esta restricción de la práctica quirúrgica de riesgo a un cirujano infectado por VHC deberá mantenerse mientras se mantenga la positividad del RNA del VHC.

Piercing, tatuajes. En los salones de tatuaje y de piercing debe esterilizarse adecuadamente el material que no sea de un solo uso para evitar la transmisión de la infección. Los profesionales que hacen estas actividades deben lavarse cuidadosamente las manos y deberían utilizar guantes de látex para hacerlas.

Drogadictos. La hepatitis C en drogadictos se ha reducido mucho a raíz de las campañas informativas sobre los riesgos de compartir jeringuilla y agujas con compañeros y con la política de intercambio de jeringas usadas por jeringuillas nuevas.

Convivientes con pacientes con hepatitis crónica C. El riesgo de contagio es muy escaso incluso en los contactos íntimos. Debe evitarse compartir útiles de aseo (cepillo de dientes, cortauñas) que pueden contaminarse con sangre.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Steffen R. Hepatitis A in travellers: The European experience. *J Infect Dis*, 1995; 171 (suppl 1): s 24- s 28.
2. Pañella H, Bayas JM, Maldonado R, Caylà JA, Vilella A, Sala C, Carbo JM, Bruguera M. Brote epidémico de hepatitis A relacionado con una guardería. *Gastroenterol Hepatol*, 1998; 21: 319-23.
3. Craig AS, Schaeffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med*, 2004; 350: 476-81.
4. Van Damme P, Banatvala J, Fay O , Iwarson S, Mc Mahon B, Van Herck K et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet*, 2003; 362: 1065-71.
5. Wilson ME, Kimble J. Posttravel hepatitis A: probable acquisition from asymptomatic adopted child. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 1083-5.
6. Sansom S, Rudy E, Strine T, Douglas W. Hepatitis A and B vaccination in a sexually transmitted disease clinic for men who have sex with men. *Sex Transm Dis*, 2003; 30: 685-8
7. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection : a randomized trial. *Lancet*, 1999; 353: 1136-9
8. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med*, 2005; 118: suppl 10 A, 21S- 27S.
9. Bruguera M, Buti M, Diago M, Garcia Bengoechea M, Jara P, Pedreira JD, Ruiz Estremera A. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Med Clin (Barc)*, 1998; 111: 341-8.
10. Averhoff F, Shapiro CN, Bell BP, Hyams I, Burd L, Deladisma A et al. Control of hepatitis A through routine vaccination of children. *JAMA*, 2001; 286: 2968-73.
11. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Plasencia A, Salleras L. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population based study. *BMC Infection*; 2007; 7: 73
12. Navas E, Salleras L, Gisbert R, Domínguez A, Bruguera M, Rodríguez G, Gali N, Prat A. Efficiency of the incorporation of the hepatitis A vaccine as a combined A+B vaccine to the hepatitis B vaccination programme of preadolescents in schools. *Vaccine*. 2005 ;23::2185-9
13. Bayas JM, Bruguera M. Vacunas antihepatitis B. En Salleras L (ed). *Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones*. 2 ed. Barcelona, Masson SA, 2003; 281-304. .
14. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2832-8.
15. Bruguera M, Torres M, Campins M, Bayas JM, Segura A, Barrio JL et al. Riesgo de transmisión del VIH o de los virus de la hepatitis B o C a partir de un médico infectado. Medidas preventivas recomendadas. *Med Clin (Barcelona)*, 2007; 129: 309-13..
16. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Cardeñosa N, Batalla J, Carmona G et al. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after twelve years of a mass hepatitis B vaccination programme of preadolescents in the schools of Catalonia. *Vaccine* 2005; 23: 2181-4.
17. Bruguera M, Bayas JM, Forns X. Riesgo de transmisión parenteral del virus de la hepatitis C por procedimientos médicos. *Enf Emergentes*, 2005; 7: 87-101.
18. Torres M, Bruguera M. Pinchazo accidental y hepatitis C. Profilaxis y pauta de seguimiento. En *Hepatitis C. Consideraciones clínicas y terapéuticas*. En Buti M, Moreno R (eds). Publicaciones Permanyer, Barcelona 2004.

# DIAGNÓSTICO DE LA HEMOCROMATOSIS *Juan Antonio Díaz Acosta*

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA HEMOCROMATOSIS *Enrique Quintero Carrión*

*Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.*

### Introducción

El término Hemocromatosis Hereditaria (HH) incluye a un grupo de enfermedades cuya característica común es el defecto en un gen regulador del metabolismo del hierro, que condiciona un depósito tisular de hierro multiorgánico y la aparición posterior de complicaciones como cirrosis hepática, diabetes mellitus, hiperpigmentación, artropatía y miocardiopatía. Se han identificado cinco tipos de HH producidas por mutaciones en seis genes, que afectan a varias proteínas relacionadas con la homeostasis del hierro (tabla 1). La forma clásica (HH tipo I) es la relacionada con las mutaciones C282Y (sustitución de cisterna por citosina en la posición 282) y H63D (sustitución de histidina por aspartato en la posición 63) del gen HFE, en el brazo corto del cromosoma 6 (q6). La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y afecta predominantemente a la población caucásica. La prevalencia de los genotipos que predisponen a hemocromatosis tipo I es muy alta. En España el 1% de la población presenta un genotipo compatible y el 1/1000 son homocigotos C282Y. La gran mayoría (80-90%) de pacientes con HH tipo I son homocigotos para C282Y o dobles heterocigotos C282Y/H63D.

La HH producida por mutaciones del gen HFE representa más del 95% de todas las causas de HH en la población caucásica. Mutaciones en otros genes son responsables de una minoría de casos de HH (tipos II-V) y en algunos de ellos tan sólo se han descrito familias aisladas. La denominada Hemocromatosis Juvenil (tipo II), se hereda con carácter autosómico recesivo y está causada por mutaciones en los genes HJV (q1) o HAMP, que codifican la hemojuvelina y la hepcidina, respectivamente. Se caracteriza por manifestarse antes de los 30 años de edad predominando la miocardiopatía y el hipogonadismo. Otra forma de HH autosómica recesiva es la asociada a mutaciones en el gen del segundo receptor de transferrina (HH tipo III), descrita en el sur de Italia. Asimismo, se han descrito dos formas raras de HH que se heredan con carácter autosómico dominante y tienen una expresión fenotípica diferente: a) la mutación SLC11A3 del gen codificante de la ferroportina1/IREG1/MPT1 (HH tipo IV), que modula el transporte intestinal de hierro y se caracteriza por el depósito de hierro en las células reticuloendoteliales, elevación de la ferritina sérica, descenso del índice de saturación de transferrina (IST) y anemia; y b) la HH asociada a mutaciones de las subunidades H o L del gen IRE que modulan el depósito de ferritina celular y da lugar al síndrome de catarata hiperferritinémica (HH tipo V). La presente revisión se centra en el diagnóstico y tratamiento de la HH clásica (Tipo I).

### 2. Diagnóstico.

La penetrancia de la HH clásica (probabilidad de individuos con el trastorno genético que desarrollan manifestaciones clínicas de la enfermedad) todavía no es bien conocida. Se ha sugerido que la penetrancia es muy baja en las mujeres y variable en los hombres. Por ello, actualmente se considera que el diagnóstico de HH sólo debe establecerse en presencia de manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Sin embargo, existen discrepancias respecto al concepto de expresión fenotípica de la enfermedad. Algunos autores consideran que el diagnóstico de HH debe restringirse a los pacientes con sobrecarga férrica documentada, asociada a manifestación clínica de la enfermedad (hipertransaminasemia, fibrosis o cirrosis en la biopsia hepática, artralgias, diabetes mellitus, hipogonadismo o miocardiopatía). Estos, consideran sobrecarga férrica documentada cuando se constata hiperferritinemia  $\geq 1000$  ng/dl asociada a IST  $\geq 45\%$  o a la presencia un índice de hierro hepático (IHH: concentración hierro en tejido hepático seco dividido por la edad del paciente en años)  $\geq 19$  en la biopsia hepática. Con estas premisas, el 28% de los hombres homocigotos C282Y desarrollan manifestaciones clínicas a lo largo de su vida, lo que ocurre tan solo en el 1% de mujeres con este genotipo. Por el contrario, otros autores consideran que la hiperferritinemia con elevación sostenida del IST ( $>45\%$ ) en pacientes asintomáticos es suficiente para considerar el diagnóstico de HH en pacientes con un genotipo compatible. Un estudio poblacional realizado en Dinamarca reveló que hasta el 88% de los hombres homocigotos para C282Y presentan penetrancia bioquímica (IST  $>50\%$  y ferritina sérica  $>300$  ng/ml). Por tanto, la homocigosidad para la mutación cisteína o la doble heterocigosidad para cisteína e histidina, en ausencia de sobrecarga férrica no es suficiente para establecer el diagnóstico de HH, sino el de sujeto potencialmente susceptible de padecer la enfermedad. Además, la presencia de sobrecarga férrica (elevación de IST y ferritina sérica), en ausencia de manifestaciones clínicas, no se considera enfermedad clínicamente demostrada.

#### 2.1.1. Análisis bioquímico

El IST y la ferritina son los indicadores serológicos más utilizados para detectar estados de sobrecarga férrica, ya que otras determinaciones como la sideremia tienen una gran variabilidad en el mismo individuo a lo largo del día, no siendo representativa de dicho estado de sobrecarga.

La transferrina, proteína transportadora de hierro en el plasma, se sintetiza en el hígado, tiene una vida media de 8 días y es capaz de fijar 2 moléculas de hierro en estado férrico (Fe 3+). Su concentración aumenta por mecanismos no bien conocidos en estados de ferropenia.

El IST se obtiene del cociente entre la sideremia basal del paciente en ayunas y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC), pudiendo calcularse a su vez la TIBC por dos métodos: determinando una nueva sideremia tras saturar el plasma con hierro o midiendo directamente la concentración de transferrina mediante métodos inmunológico.

El IST se eleva precozmente en situaciones de sobrecarga férrica encontrándose elevada en más del 90% de los pacientes homocigóticos C282Y, aunque posteriormente no desarrollen manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Se expresa como porcentaje y refleja hasta que grado la transferrina del paciente se encuentra saturada de hierro en condiciones basales. La sensibilidad y especificidad del IST dependen del punto de corte establecido. En la actualidad para el diagnóstico de HH se utiliza  $IST > 45\%$  con una sensibilidad de 0.81% en hombre y 0.64% en mujeres y una especificidad del 0.94% en hombres y 0.97% en mujeres. Estos datos de sensibilidad y especificidad del IST para el diagnóstico de la HH han sido cuestionados por un posible sesgo en la selección de pacientes. Estudios poblacionales realizados más recientemente obtienen un 34% de falsos negativos (pacientes homocigóticos con  $IST < 45\%$ ).

Con el fin de disminuir los costes de la determinación del IST se ha propuesto sustituirlo por la "capacidad de fijación de hierro no saturado" (UIBC), que consiste en la medición del hierro que se une a la transferrina no saturada. Con este método se evita la determinación de la sideremia. Un UIBC inferior a 28 mol/l indica sobrecarga de hierro y equivale a un IST de 46%. Sin embargo, todavía no hay suficientes evidencias de que la utilidad diagnóstica del UIBC sea superponible a la del IST.

La ferritina es una proteína de depósito intracelular capaz de unir 4500 átomos de hierro. Los valores de referencia de ferritinemia están comprendidos entre 30-300 ng/ml para el hombre y 20-200 ng/ml para la mujer. En situaciones de sobrecarga férrica su producción intracelular aumenta, aumentando paralelamente su concentración plasmática, lo que refleja indirectamente el contenido de hierro corporal (1ng/ml de ferritina equivale a 10 mg de hierro corporal). La elevación de ferritina se produce de forma más tardía en el transcurso de la HH y, por tanto, es un marcador menos sensible que el IST. Además es menos específico, ya que se comporta de hecho como un reactante de fase aguda y puede elevarse en el contexto de numerosas enfermedades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas y con el consumo de alcohol. Por tanto, la ferritina plasmática no es un buen método para la detección de HH y no tiene sentido determinarla aisladamente, sin acompañarse del IST. La mayor utilidad de la determinación de la ferritina sérica en el contexto del diagnóstico de la HH estriba en que, a diferencia del IST que se satura precozmente, refleja el grado de sobrecarga de hierro corporal y nos permite tomar decisiones respecto al manejo del paciente, fundamentalmente sobre la indicación de realizar o no biopsia hepática y del inicio del tratamiento con flebotomías.

## **2.2. Análisis genético**

El análisis del ADN mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa, a partir de una muestra de sangre o del frotis bucal, permite detectar la presencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE. Desde un punto de vista práctico, dado que ambas mutaciones se hallan en desequilibrio de ligamiento (son mutuamente excluyentes), la determinación de H63D puede reservarse únicamente para los heterocigotos C282Y (los homocigotos para C282Y nunca tendrán la mutación H63D y la homo/heterocigosidad aislada para H63D no tiene un reconocido papel patogénico).

Como ya se ha comentado antes, los pacientes homocigotos para C282Y con indicios de sobrecarga de hierro según los parámetros bioquímicos habituales pueden considerarse candidatos a padecer una HH.

## **2.3. Biopsia hepática**

Tradicionalmente ha sido el método de referencia para el diagnóstico de HH dado que permite cuantificar el depósito de hierro en tejido hepático seco (mol/g) y calcular el IHH. La sobrecarga hepática de hierro puede demostrarse mediante la tinción de Perls y adopta, especialmente en las fases precoces, un patrón característico consistente en una distribución predominantemente intrahepatocitaria con gradiente portocentral. Se ha considerado que un  $IHH \geq 1.9$  es prácticamente diagnóstico de HH. Se sabe sin embargo, desde la aparición del test genético, que un número significativo de pacientes homocigotos para C282Y tienen un IHH inferior a 1,9; mientras que pacientes con hepatopatías avanzadas y negativos para C282Y pueden tener un IHH superior a 1,9.

En la actualidad, la biopsia hepática tiene sobre todo un valor pronóstico en pacientes homocigotos para C282Y, con el fin de determinar la presencia fibrosis significativa o de cirrosis. Durante los últimos años ha quedado claro que en los individuos menores de 40 años, sin indicios de afectación hepática (transaminasas normales y ausencia de hepatomegalia) y con ferritina sérica  $< 1000$  ng/ml puede excluirse la presencia de fibrosis significativa o cirrosis y, por tanto, no es preciso practicarles una biopsia hepática. Por lo que respecta a los dobles heterocigotos (C282Y/H63D) aunque es un genotipo con una penetrancia muy baja, se sigue el mismo criterio diagnóstico que en los homocigotos C282Y. En el resto de posibles combinaciones (heterocigotos para C282Y, heterocigotos u homocigotos para H63D y casos sin ninguna mutación de HFE) se precisa la práctica de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

## **2.4. Flebotomía cuantitativa**

La determinación del número de flebotomías necesarias para obtener la depleción de hierro (flebotomía cuantitativa), es un método indirecto que permite confirmar el diagnóstico de HH. Se basa en que los pacientes con HH precisan normalmente un mínimo de 20 flebotomías de 500 ml, es decir extracción de 5g de hierro, para normalizar los niveles de ferritina sérica. Actualmente, con la aplicación del test genético y la RMN, la flebotomía cuantitativa ha perdido utilidad como prueba diagnóstica, quedando limitada a pacientes no homocigotos para C282Y en los que no puede realizarse una biopsia hepática.



## 2.5. Técnicas de imagen

### Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La RMN es una técnica que permite la evaluación de la sobrecarga férrica en órganos diana como el hígado y el corazón de forma no invasiva. La técnica precisa un aparato generador de un elevado campo magnético (aproximadamente 1.5 Teslas); el efecto paramagnético que ejercen los depósitos de hierro sobre los núcleos de hidrógeno del parénquima hepático produce un acortamiento de la secuencia T2 que es proporcional al grado de sobrecarga férrica, no viéndose influenciado por la presencia de esteatosis ni de fibrosis.

La realización de una RMN es útil para demostrar una sobrecarga de hierro hepática moderada o grave por lo que se ha planteado como una alternativa a la biopsia hepática. En algunos estudios ha demostrado tener una sensibilidad cercana al 90% pudiendo detectar sobrecarga de hierro en el hígado a partir de cifras  $>60 \mu\text{mol/g}$ . Esta técnica puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con procesos secundarios responsables de la elevación de los parámetros séricos de hierro, sobre todo si la biopsia hepática no es factible. También es útil para la evaluación de cirrosis hepática y signos de hipertensión portal e incluso para la detección de hepatocarcinoma celular. Tiene el inconveniente que los resultados no son equiparables de un aparato a otro (precisan calibración individual con un número significativo de pacientes). Sin embargo, recientemente se ha diseñado un software capaz de permitir la evaluación del hierro hepático por cualquier aparato de RMN de potencia mínima 1.5 T sin calibración previa, que parece ideal para la valoración de los pacientes con HH y cuantificación del hierro en órganos distintos al hígado, como el corazón. Aunque son necesarios estudios a gran escala, la RMN parece ser una prueba de imagen prometedora para el diagnóstico de pacientes con HH.

### Susceptometría Magnética (Superconductin Quantum Interference Device - SQUID)

Este método no invasivo ha demostrado una gran fiabilidad y precisión en la cuantificación del hierro corporal resultando útil en el diagnóstico de pacientes con HH. Sin embargo, su elevado coste y su baja versatilidad han hecho que sólo unos pocos centros en el mundo hayan adquirido aparatos de este tipo con esta finalidad.

En la Figura 1 se presenta el algoritmo diagnóstico para la evaluación de un paciente con sospecha de HH.

## 3. El diagnóstico en grupos de riesgo.

Los grupos de riesgo para la presentación de HH son: los familiares de primer grado de pacientes portadores de la enfermedad y los pacientes con hepatopatía crónica.

### 3.1 Familiares de primer grado.

Debido al carácter hereditario autonómico recesivo de la enfermedad, los padres, hermanos e hijos de pacientes con HH tienen un mayor riesgo de padecerla. El 25% de los hermanos y el 5% de los hijos de un paciente homocigoto C282Y serán portadores del mismo genotipo, mientras que el 12% de los hijos de pacientes homocigotos C282Y tendrán un genotipo C282Y/H63D. Por tanto, el cribado de los familiares de primer grado del caso índice se considera una práctica obligatoria. Previamente, debe informarse a esta población de las posibles estrategias de sus potenciales riesgos y beneficios. Las estrategias aceptadas son: 1) determinar el genotipo del paciente y si es homocigoto C282Y, analizar el genotipo del cónyuge. Si el cónyuge es portador de la mutación entonces se determina el genotipo HFE en los descendientes; 2) Test genético del paciente y si es homocigoto C282Y se determina directamente el genotipo en los familiares; 3) realizar el genotipo HFE directamente a los familiares; y 4) realizar primero un test fenotípico en familiares mediante IST, ferritina sérica y transaminasas. Si están elevados se hace el genotipo HFE. Los criterios para realizar biopsia hepática o no y para el inicio del tratamiento con flebotomías son los mismos que los comentados previamente.

En la actualidad no se conoce cual de estas es la estrategia más eficaz. En un estudio de coste-efectividad reciente en el que se evaluaron las 4 posibilidades resultó que todas eran coste-efectivas comparándolas con la estrategia de no cribar, con un coste incremental de 3.665\$ por año de vida ganado. El test genético tiene la ventaja que basta con realizarlo una sola vez para identificar a los individuos que tienen riesgo de presentar HH. La determinación del genotipo del cónyuge del caso índice permite obviar el estudio de los hijos en caso de no ser portador de ninguna de las mutaciones HFE. Los pacientes con genotipo característico deben ser sometidos a seguimiento anual para detección precoz de sobrecarga férrica y tratamiento con flebotomías. Sin embargo, el test genético puede generar efectos adversos como la estigmatización con sus posibles connotaciones sociales y éticas. Por ello, no está claro que deba hacerse en primera instancia y la opción que parece más razonable es determinar el IST y ferritina sérica y si estos están elevados proceder a realizar entonces el test genético.

Aunque no está establecido el momento óptimo en el que se debe aconsejar el cribado, se ha sugerido que debe iniciarse entre los 18 y 30 años de edad y no se considera apropiado en la edad infantil.

### 3.2. Pacientes con hepatopatía crónica.

La HH debe sospecharse en todo paciente con alteraciones de la función hepática, o con hepatopatía crónica evidente. El estudio genético es especialmente útil en el contexto de la cirrosis hepática, donde tanto la ferritina e IST plasmáticos como el índice de hierro hepático (IHH) pierden especificidad.

La HH es responsable del 3% de las causas de hipertransaminasemia moderada. Además, se ha constatado que la prevalencia de HH en pacientes no seleccionados con hepatopatía crónica oscila entre el 2% y el 5%, lo que supone una frecuencia 10 veces

superior que la de la población general. Recientemente, se ha sugerido que el ser portador de la mutación C282Y aumenta el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C o con esteatohepatitis no alcohólica. Por ello, es aconsejable determinar las mutaciones HFE en los portadores de estas enfermedades que presentan signos bioquímicos de sobrecarga férrica.

### 3.3. Otros potenciales grupos de riesgo:

Se ha sugerido que los pacientes diabéticos o con artropatía, miocardiopatía, o hipogonadismo pueden tener un mayor riesgo de presentar HH. Sin embargo, no existen estudios concluyentes confirmando esta hipótesis, por lo que no se recomienda en la actualidad el cribado de la HH en estas patologías.

## 4. Tratamiento y seguimiento de la Hemocromatosis Hereditaria.

Un aspecto importante que condiciona el manejo clínico de la HH es que ésta no progresa de forma inexorable desde formas asintomáticas hasta las complicaciones mayores de la misma. De hecho, una proporción considerable de los homocigotos C282Y que no se tratan no desarrollan nunca síntomas ni complicaciones relacionadas con la enfermedad. Como ya se ha comentado, existen grandes diferencias en cuanto a la penetrancia de las mutación C282Y según se evalúen los datos bioquímicos, clínicos o histológicos. En cualquier caso, la evidencia actual sugiere que la mayoría de homocigotos C282Y tienen signos bioquímicos de sobrecarga férrica en el contexto de una HH subclínica.

### 4.1. Flebotomía

La extracción de sangre mediante flebotomías es el tratamiento de elección en la HH. Como norma general, todos los individuos con un genotipo compatible (homocigotos para C282Y o dobles heterocigotos C282Y/H63D) y sobrecarga férrica, así como aquellos con criterios clínico-histológicos de HH y sobrecarga de hierro con cualquier genotipo, son subsidiarios de recibir tratamiento, independientemente de que presenten o no clínica, entendiéndose por sobrecarga de hierro la presencia de ferritina plasmática por encima de los valores de normalidad. Ni la edad, ni la presencia de una cirrosis descompensada deben considerarse *a priori* contraindicaciones para el tratamiento con flebotomías. Habitualmente se extraen entre 400 y 500 ml de sangre en cada flebotomía, (ello supone la eliminación de 200 a 250 mg de hierro en cada extracción) con una periodicidad semanal o quincenal. Se mantiene esta pauta hasta que la ferritina plasmática descienda por debajo de 50 ng/ml. Por término medio, se requiere realizar unas 30 sangrías (aproximadamente 7.5 g de hierro) para normalizar los depósitos titulares de hierro en un paciente con ferritina sérica  $\geq$  1000 ng/ml. Como monitorización del tratamiento debe utilizarse la determinación del hematocrito antes de cada flebotomía, de forma que la caída de este no supere el 20% respecto al valor inicial. La ferritina sérica debe determinarse cada 10 o 12 flebotomías. El IST no es un buen parámetro para el control del tratamiento dado que se modifica mucho más lentamente que la ferritina. Posteriormente, deben realizarse flebotomías de mantenimiento cada tres o cuatro meses para mantener los niveles de los parámetros del metabolismo del hierro dentro de los márgenes citados. En principio, este régimen debe mantenerse durante toda la vida, aunque en algunos pacientes y por causa no conocida, la reaccumulación de hierro tras la depleción inicial es muy leve e incluso inexistente.

El tratamiento con flebotomías es en general bien tolerado y su eficacia es absoluta en cuanto a conseguir la depleción de hierro. Asimismo, es capaz de prevenir la aparición de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad, especialmente de las que llevan aparejadas disminución de la expectativa de vida (cirrosis, diabetes y miocardiopatía), aunque en ocasiones algunos síntomas como astenia, artralgias o impotencia pueden aparecer o empeorar después de iniciarse el tratamiento.

Por lo que respecta a los síntomas ya instaurados es muy efectivo en eliminar la astenia y la hiperpigmentación cutánea y en normalizar la hipertransaminasemia, mientras que el efecto es menor sobre la artropatía, la diabetes, la miocardiopatía y la impotencia. La cirrosis, por su condición de lesión irreversible, no se modifica con las flebotomías aunque es interesante destacar que dicho tratamiento tiene un efecto beneficioso sobre la hipertensión portal, que se traduce en una disminución del riesgo de hemorragia por varices esofágicas. Dicho tratamiento no previene, sin embargo, el riesgo de hepatocarcinoma una vez instaurada la cirrosis. En los pacientes que presenten descompensaciones mayores de la cirrosis debe indicarse el trasplante hepático. Sin embargo, la supervivencia en pacientes trasplantados con HH es inferior a la observada en pacientes con otras etiologías. La mayoría de pacientes fallecen en el postoperatorio como consecuencia de insuficiencia cardíaca o por infecciones complicadas. La sobrecarga de hierro es un factor de mal pronóstico en los pacientes sometidos a un trasplante ortotópico de hígado, por lo que se aconseja la depleción de hierro mediante sangrías antes del trasplante. Las flebotomías son también el tratamiento de elección en las formas más raras de HH. La sangre extraída de pacientes con HH puede ser utilizada para transfusión sanguínea.

### 4.2. Quelantes del hierro.

En pacientes en los que no puede practicarse flebotomías por presentar anemia, cardiopatía o mal acceso venoso puede contemplarse el tratamiento alternativo con quelantes del hierro. Durante décadas, el único quelante disponible fue la desferrioxamina (DFO). A pesar de su eficacia como quelante tiene una vida media muy corta, por lo que requiere ser administrada durante varias horas por vía parenteral (endovenosa o subcutánea), mediante la implantación de una minibomba para perfusión continua durante las 24 horas a una dosis de 20-40 mg/kg/día o en perfusiones subcutáneas nocturnas (5-7 noches/semana). El coste aproximado del tratamiento es de 32000€ por año. Los potenciales efectos secundarios de la DFO son el riesgo de mucormicosis, pérdida de visión y sordera por neurotoxicidad. Para evitar estas complicaciones se aconseja no sobrepasar la dosis

de 2.5g por sesión. Por todo ello, La DFO ha sido utilizada excepcionalmente en casos aislados de HH y no se ha considerado como una alternativa a la flebotomía.

Como alternativa a la DFO existen nuevos quelantes del hierro que se administran por vía oral: la deferiprona, utilizada desde hace más de 20 años, no se ha consolidado por sus efectos adversos asociados, principalmente la agranulocitosis. El deferasirox (ICL670), es un quelante oral recientemente introducido en el mercado, que tiene una eficacia similar a la DFO con un perfil de toxicidad aceptable, por lo que se ha convertido el quelante de elección en pacientes con sobrecarga férrica secundaria. Además, se ha demostrado que tiene una mejor tolerancia y aceptabilidad comparado con DFO. Tiene la ventaja de que actúa quelando tanto el hierro libre en la sangre como el hierro intracelular. Es bien tolerado y no tiene efectos adversos graves. Un estudio reciente realizado en un modelo animal de HH juvenil (ratones deficitarios en hemojuvelina) ha demostrado que el deferasirox por vía oral, moviliza de forma eficaz el depósito de hierro hepático y del miocardio, por lo que podría ser una alternativa de futuro en pacientes con HH que no pueden ser tratados mediante flebotomías. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase I/II, en el que se evalúa por primera vez el deferasirox en pacientes con HH clásica (mutaciones HFE). Los resultados preliminares sugieren que deferasirox, a dosis de 5, 10 y 15 mg/kg de peso es eficaz para reducir la sobrecarga férrica en estos pacientes con un aceptable perfil de seguridad.

#### 4.3. Otros tratamientos

Como medidas adicionales puede aconsejarse evitar aquellos alimentos especialmente ricos en hierro (ej: hígado, carne roja), los suplementos orales de hierro y disminuir o suprimir el consumo de alcohol. No es necesario llevar a cabo una dieta estricta pobre en hierro, aunque es aconsejable evitar el consumo de vitamina C. Debido a una mayor susceptibilidad a infección por *Vibrio vulnificus* y *Yersinia enterocolitica* es aconsejable evitar la ingesta de marisco o pescado crudos. Beber té, por el contrario, es beneficioso ya que disminuye la absorción intestinal de hierro.

Los antiinflamatorios no esteroideos son útiles en el tratamiento sintomático de la artropatía y se puede conseguir mejoría de los síntomas de hipogonadismo con la administración de andrógenos.

Recientemente se ha sugerido que los inhibidores de bomba de protones reducen de forma significativa los requerimientos de flebotomía en pacientes con HH. Estos fármacos inhiben la absorción intestinal del hierro en forma férrica de la dieta, contribuyendo a reducir el depósito tisular de hierro en estos pacientes.

#### 5. Bibliografía.

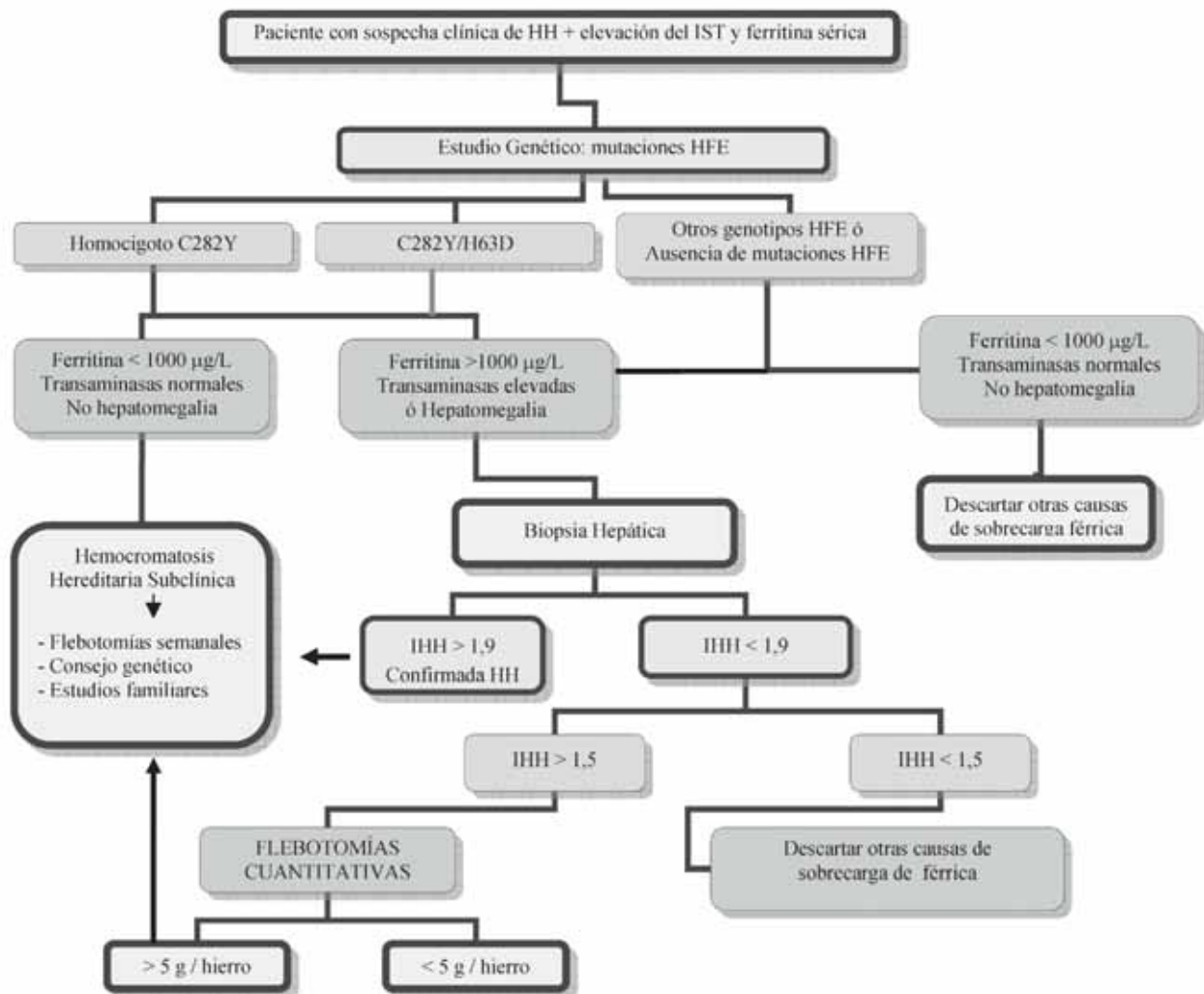
- Altes A, Ruiz A, Barcelo MJ, et al: Prevalence of the C282Y, H63D, and S65C mutations of the HFE gene in 1,146 newborns from a region of Northern Spain. *Genet Test* 2004, 8:407-410.
- Beutler E, Gelbart T, West C, et al: Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1996, 22:187-194; discussion 194a-194b.
- Sanchez M, Bruguera M, Bosch J, et al: Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998, 29:725-728.
- Adams P, Brissot P, Powell LW: EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000, 33:485-504.
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al: Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008, 358:221-230.
- Pedersen P, Milman N: Genetic screening for HFE hemochromatosis in 6,020 Danish men: penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants. *Ann Hematol* 2009, 88:775-784.
- Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N: The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med* 2000, 133:329-337.
- Adams PC, Reboussin DM, Press RD, et al: Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007, 120:999 e991-997.
- Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al: Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. *Gastroenterology* 1997, 113:1270-1277.
- Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al: Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998, 115:929-936.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005, 105:855-861.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W: Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1054:379-385.
- Olynyk JK, Gan E, Tan T: Predicting iron overload in hyperferritinemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, 7:359-362.
- Tavill AS: Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001, 33:1321-1328.
- El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV: Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000, 132:261-269.
- Adams PC: Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet* 1998, 53:176-178.

17. Cotler SJ, Bronner MP, Press RD, et al: End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index. *J Hepatol* 1998, 29:257-262.
18. Bhavnani M, Lloyd D, Bhattacharyya A, et al: Screening for genetic haemochromatosis in blood samples with raised alanine aminotransferase. *Gut* 2000, 46:707-710.
19. Adams PC: Review article: the modern diagnosis and management of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1681-1691.
20. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al: A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007, 136:501-508.
21. Nick H, Allegrini PR, Fozard L, et al: Deferasirox reduces iron overload in a murine model of juvenile hemochromatosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009, 234:492-503.
22. Pietrangelo A BP, Bonkovsky H, et al: A phase I/II, open-label, dose-escalation trial using the once-daily oral chelator deferasirox to treat iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Journal of Hepatology* 2009, 50:S24.
23. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A: Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007, 56:1291-1295.

**Tabla 1. Tipos de Hemocromatosis Hereditaria**

<b>Tipo</b>	<b>Herencia</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Alteración genética</b>
I	Autosómica recesiva	HH clásica, baja penetrancia, manifestaciones clínicas después de los 40-50 años	HFE
II	Autosómica recesiva	Alta penetrancia, inicio precoz de los síntomas, predomina la miocardiopatía, intolerancia a la glucosa y el hipogonadismo	HJV HUMP
III	Autosómica recesiva	Similar a la HH clásica	TFR2
IV	Autosómica dominante	Presentación heterogénea. Bien como HH o bien con bloqueo del hierro en el RE produciendo anemia moderada, hiperferritinemia, IST normal o bajo.	Ferroportina (gen SLC11A3)
V	Autosómica dominante	Ferritina elevada, cataratas bilaterales	H-ferritina, L-ferritina

Figura 1.



## DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

Agustín Caro-Patón Gómez

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre (Cu) debido al depósito progresivo de este metal en diferentes órganos, preferentemente hígado y sistema nervioso central (SNC) (1-5).

La prevalencia es de 1/30.000-100.000, con una distribución geográfica bastante uniforme, aunque existen regiones en las que puede llegar a 1/8.000. Aproximadamente se calcula que un 1% de la población son portadores heterocigotos.

El gen responsable de la EW, denominado *ATP7B*, se localiza en el brazo largo del cromosoma 13. Codifica una proteína que es una ATPasa tipo P transportadora de Cu, necesaria para el transporte y eliminación biliar del metal, así como para su incorporación a la ceruloplasmina. Determinadas mutaciones de este gen condicionan una alteración del transporte del enzima hacia la zona apical, lo que condiciona una alteración de la eliminación biliar de Cu, así como de su incorporación a la apoceruloplasmina, a nivel de la zona trans-Golgi (6). Hasta la fecha hay descritas unas 500 mutaciones, lo que dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad por análisis del DNA. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos (7).

El trastorno fundamental en la EW consiste, pues, en un defecto de eliminación biliar de Cu desde el sistema trans-Golgi al canalículo, que ocasiona su acumulación en hígado, donde radica primariamente el trastorno metabólico (el trasplante hepático corrige completamente el defecto). Desde el hígado, el Cu en exceso puede liberarse de forma intermitente al torrente circulatorio, donde se encuentra en gran parte en forma libre (no unido a la ceruloplasmina), por lo que llega fácilmente a otros tejidos, en especial al SNC. El descenso característico de la concentración sérica de ceruloplasmina parece ser debida a que la apoceruloplasmina es menos estable que la que contiene la carga normal de cobre (holoceruloplasmina) (1, 3).

El depósito de Cu induce lesión de diversas organelas celulares probablemente a través de la generación de radicales libres, (las lesiones mitocondriales hepáticas son muy características), con la consiguiente alteración morfológica y funcional de los órganos.

### DIAGNÓSTICO

Aun cuando el defecto está presente desde el nacimiento, los síntomas no suelen aparecer antes de los 3-5 años, y en general lo hacen en la edad escolar, adolescencia o adultos jóvenes. Es poco frecuente su aparición después de los 40 años.

Como norma general en la práctica clínica debemos sospechar la posibilidad de EW en un paciente con (3):

- 1) Hepatopatía de origen no filiado (aumento de transaminasas, hepato y/o esplenomegalia, esteatosis o datos sugestivos de enfermedad hepática crónica a cualquier edad, pero sobretodo a edad inferior a los 40 años).
- 2) Enfermedad neurológica no filiativa y/o problemas de comportamiento o psiquiátricos con o sin asociación con enfermedad hepática, a cualquier edad de presentación.
- 3) Familiares de primer grado de un caso índice. Hay que tener en cuenta que los niveles de ceruloplasmina en el recién nacido son la mitad de los valores del adulto, con lo que el diagnóstico es incierto en los primeros meses, y los estudios correspondientes no deben realizarse hasta pasados los 3 años de edad.

Hay que mantener siempre un elevado índice de sospecha y tener en cuenta que no existe un hallazgo característico o patognomónico para el diagnóstico, que se basa en la combinación de datos clínicos (enfermedad hepática moderada o severa y enfermedad neuropsiquiátrica aisladas o asociadas, y frecuentemente presencia de anillo de Kayser-Fleischer), de laboratorio (Cu urinario > 100 µgr/24 h, Cu intrahepático > 250 µgr/gr de peso seco y ceruloplasmina inferior a 20 mg/dl) y estudios de mutaciones en casos dudosos. Muchos laboratorios fijan en 40 µgr/24 h el límite superior de lo normal para el Cu urinario. También hay que señalar que la concentración de Cu intrahepático normal rara vez excede 50 µgr/gr de peso seco (3).

Las *manifestaciones hepáticas* tienden a ser más precoces y algo más frecuentes que las neurológicas y son inespecíficas, simulando a veces una hepatitis aguda autolimitada. Más habitual es que la lesión hepática se desarrolle insidiosamente y se manifieste por alguna complicación de hipertensión portal indicadora de cirrosis. Menos frecuentemente (5 a 30% de los casos) se detecta en fase de hepatitis crónica activa, predominando la actividad histológica sobre la bioquímica, pudiendo simular una hepatitis autoinmune (3). Se estima que la EW representa el 5% de las hepatitis crónicas activas idiopáticas en pacientes con edad inferior a los 35 años.

La biopsia hepática con frecuencia es obligada para el diagnóstico. Los hallazgos no son específicos. Lo más precoz es la presencia de vacuolas de glucógeno en el núcleo de las células hepáticas y esteatosis moderada, sobre todo de localización periportal, y que puede ser interpretada como esteatosis no alcohólica. Ocasionalmente se observa hialina de Mallory. A medida que la enfermedad progresa, es posible encontrar datos sugestivos de hepatitis crónica activa, fibrosis y, finalmente, cirrosis macromicronodular. La tinción para Cu por técnicas histoquímicas es de escasa fiabilidad, si es negativa. Por ello suele ser esencial la cuantificación de Cu en tejido hepático.

Raras veces puede manifestarse como hepatitis fulminante, sobretodo en la segunda década, y debe sugerir EW la existencia de hemólisis intravascular con test de Coombs negativo, fallo renal agudo, esplenomegalia (suele aparecer en pacientes con cirrosis ya establecida) y anillo corneal. En esta situación, a menudo fatal, la elevación de transaminasas es moderada, con predominio de

GOT, hiperbilirrubinemia con fosfatasa alcalina normal (8) y marcada elevación del Cu sérico. Se ha señalado como criterio de sospecha con elevada especificidad y sensibilidad una relación fosfatasa alcalina/bilirrubina  $< 4$ , y una AST/ALT  $> 2,2$  (7), pero en otros estudios, se señalan como hallazgos más significativos el descenso de hemoglobina, cupruria muy elevada y ALT y AST ligera a moderadamente elevadas, en comparación con otras causas de fallo hepático fulminante (9).

Los *síntomas neurológicos* generalmente se presentan a partir de la segunda o tercera décadas y la mayoría de las veces, aunque no siempre, se asocian a depósito de Cu en la córnea responsable del característico anillo de Kayser-Fleischer, y coexiste con hepatopatía avanzada, casi siempre cirrosis. El cuadro es muy variado, pudiendo ser de tipo parkinsoniano, disquinético o con síntomas similares a los de la esclerosis múltiple (ataxia, temblor). Suelen respetarse las funciones cognitivas superiores.

Hasta en un 30% de los casos existen manifestaciones psiquiátricas diversas, a veces sin clínica neurológica. Se recomienda que en todo paciente psiquiátrico con datos de afección hepática y/o neurológica o que sea refractario a los psicofármacos, se considere la posibilidad de EW (1).

Es muy característica la existencia del *anillo de Kayser-Fleischer* en la periferia de la córnea, que muchas veces sólo se detecta mediante examen con lámpara de hendidura. Se debe a depósito de Cu en la membrana de Descemet y se presenta hasta en el 90% de las formas sintomáticas, sobre todo si existe clínica neuropsiquiátrica. Frecuentemente está ausente en asintomáticos o en los que sólo presentan afección hepática (50 %). No es patognomónico de EW y puede aparecer en situaciones de colestasis crónica. Menos frecuente es un tipo de catarata posterior denominada «en girasol» (1).

También puede presentarse una *hemólisis aguda intravascular*, que suele coexistir con incremento notable de Cu en plasma y en orina. La hemólisis suele ser transitoria y autolimitada, aunque también puede ser crónica. En un adolescente con hemólisis y test de Coombs negativo debe considerarse el diagnóstico de EW.

Rara vez aparecen lesiones en el túbulo proximal por depósito de Cu ocasionando un síndrome de Fanconi y acidosis tubular distal, con mayor incidencia de cálculos renales y microhematuria. Se han descrito también osteoartropatías, retraso puberal, ginecomastia, amenorrea, abortos espontáneos, hipoparatiroidismo e intolerancia a la glucosa, hipertrofia cardíaca, trastornos de la conducción, arritmias y las lúnulas de las uñas azuladas (1).

Como se expresa en la tabla 1, el diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, de laboratorio, a los que actualmente hay que añadir a veces datos genéticos, y clásicamente se basa en (5,10): a) detección de valores bajos de ceruloplasmina ( $< 20$  mg/dL) junto con presencia de anillo de Kayser-Fleischer; b) manifestaciones neurológicas y anillo corneal. En este caso no es precisa la medición de Cu hepático, que además puede no estar significativamente elevado en las formas neurológicas puras o c) en ausencia de anillo de Kayser-Fleischer, ceruloplasmina baja y Cu hepático superior a 250 g/g de peso seco, con o sin hipertransaminasemia.

Referente a los niveles plasmáticos de *ceruloplasmina*, un 10% de heterocigotos tienen concentraciones bajas de ceruloplasmina, aunque nunca desarrollan síntomas de la enfermedad, y existen otras causas de hipoceruloplasminemia (1-5). Por otra parte 15% de pacientes con afección hepática por EW presentan ceruloplasmina normal, quizá como consecuencia de la inflamación, ya que es un reactante de fase aguda. No obstante existe notable variación en los niveles séricos de ceruloplasmina en los pacientes con EW, ya que una determinada mutación del gen ATP7B puede conservar la capacidad de regular la unión del cobre a esta proteína, y en cambio perderse la capacidad de transporte al polo canalicular para la eliminación de Cu (6), lo mismo que sucede con la variabilidad en la expresión clínica, ya que pueden existir mutaciones en otros genes reguladores del metabolismo del Cu (2). Se ha demostrado que la determinación de ceruloplasmina por método enzimático (actividad oxidasa) es más fiable que el método inmunológico (3).

En muchos casos es fundamental, aprovechando la biopsia hepática, determinar cuantitativamente el *Cu hepático*, que rara vez supera los 50 gr/ gr de peso seco, y si dicha biopsia estuviera contraindicada, podría ser útil el test de sobrecarga con Cu radiactivo para estudio de su incorporación a la ceruloplasmina, aunque es una prueba poco utilizada.

El *Cu sérico* total está disminuido por debajo de 80 g/dl (12,6 mol/l), a excepción de la hepatitis fulminante en la que tiende a estar muy elevado. En cambio, el *Cu libre* (no unido a la ceruloplasmina), que en condiciones normales es de 5 a 12 gr/dl (0,8-1,9 mol/l) está elevado. El Cu libre puede calcularse (1, 3) restando del Cu total en g/dl el unido a ceruloplasmina (3,13 gr por cada mg de ceruloplasmina). La fórmula es:

$\text{Cu total (g/dl)} - \text{ceruloplasmina (mg/dl)} \times 3$

Otro parámetro a considerar es la *excreción urinaria de Cu*, normalmente inferior a 40 g/24 h. En la mayoría de los pacientes sintomáticos es mayor de 100. En caso de necrosis fulminante o tras administrar una dosis de d-penicilamina, puede exceder 1.000 g/24 h.

Las técnicas de imagen, sobretudo la resonancia magnética (RM) pueden detectar alteraciones a nivel del SNC, en el sentido de zonas hiperintensas sobretudo en los ganglios basales (1), y la espectroscopia por RM puede diferenciar la lesión encefálica de la EW de la encefalopatía portosistémica crónica (11).

Dada la eficacia del tratamiento, es fundamental realizar el diagnóstico precoz, y todos los familiares de primer grado, sobre todo hermanos, deben ser sometidos a cribado mediante las determinaciones bioquímicas señaladas (ceruloplasmina fundamentalmente), examen oftalmológico y biopsia hepática con cuantificación de Cu hepático, en caso de duda. Este cribado no debe realizarse antes de los 3 o 4 años de edad. Se está introduciendo análisis del DNA con fines diagnósticos y para detectar mutación en los familiares del caso índice, bien sea por análisis mutacional directo del gen ATP7B (muy costoso por el gran número de mutaciones y polimorfismos descritos), o más frecuentemente por análisis de haplotipos adyacentes a dicho gen (1-3). Hay que

señalar que la mutación más frecuente en Europa es la H1069Q, y en España, además de ésta, se ha detectado M645R así como varios polimorfismos del gen (12). No obstante no está clara la relación genotipo-fenotipo en la EW, y en un reciente estudio con 163 pacientes, en un 15 % no se detectaron mutaciones (4)

## TRATAMIENTO

La presencia prácticamente universal de Cu en los alimentos hace impracticable la prescripción de una dieta, si bien deben evitarse durante las primeras semanas del tratamiento los alimentos ricos en este metal (visceras, mariscos, frutos secos, setas, cacao, chocolate, gelatinas y productos de soja).

El tratamiento quelante del Cu de por vida, sin interrupciones, se ha venido considerando fundamental en estos pacientes (1). El quelante que más se ha utilizado es la *d-penicilamina* que actúa fundamentalmente incrementando la eliminación urinaria de Cu. También tiene efectos antifibrogénicos y antiinflamatorios. La dosis es de 1 a 2 g/día por vía oral, dividida en dos a cuatro dosis una hora antes o dos horas después de las comidas (comenzando por 125 mg/día la primera semana e incrementando cada semana 125 mg hasta alcanzar la dosis total señalada), asociada a 25 mg de piridoxina. En casos graves se puede emplear hasta 4 g/día. La mayoría del Cu en exceso se moviliza en el primer año de tratamiento. En un 10-20% de los casos empeoran los síntomas neurológicos, en cuyo caso la dosis debe reducirse, para incrementarla paulatinamente. No está contraindicada durante el embarazo, si bien debe rebajarse la dosis si se prevé cesárea por su efecto inhibidor de la cicatrización, y lo mismo en el postoperatorio de cualquier intervención quirúrgica imprevista.

Los efectos adversos comprenden durante el primer mes hipersensibilidad, prurito y poliadenopatías que pueden obligar a reducir la dosis para reintroducirla junto con prednisona. La leucopenia y trombopenia obligan a suspender el fármaco y sustituirlo por otro quelante. Pueden aparecer reacciones tardías en el 5-7% de los casos, incluso después de un año o más de tratamiento, siendo la más frecuente la dermatopatía (cutis laxa, elastosis *perforans* serpiginosa, lesiones esclerodermiformes). Otros efectos adversos son síndrome nefrótico, cuadros lupoides, agranulocitosis, aplasia medular y síndrome de Goodpasture, que obligan a sustituir el fármaco en el 5% de los casos. Se recomienda determinación de cupruria y vigilancia de efectos secundarios cada semana durante las primeras 4 a 6 semanas y posteriormente cada 2 meses durante el primer año, y luego anualmente.

La *trientina* (diclorhidrato de trietilentetramina) es otro quelante, que además disminuye la absorción intestinal de Cu por inducir metalotioneínas. Se reserva para casos de toxicidad grave por *d-penicilamina*, aunque por su baja toxicidad, se utiliza en algunos medios como fármaco de primera línea. Su efecto secundario más importante es la anemia sideroacréstica. Los síntomas neurológicos empeoran menos frecuentemente que con *d-penicilamina*. La dosis es de 1 a 3 g/día en dos o tres tomas, con una pauta similar a la *d-penicilamina*, en relación con las comidas.

Otra forma de actuar es inhibiendo la absorción intestinal de Cu, con *compuestos de cinc*. Este metal induce metalotioneínas en las células intestinales, y además actúa como detoxificante por inducir dichas proteínas también a nivel hepático. Ocasionan, pues, pérdida de Cu por las heces. Estos compuestos de cinc (sulfato, acetato o gluconato), se emplean a la dosis de 150 mg/día del metal en 3 dosis. No se han descrito efectos colaterales significativos, salvo molestias dispépticas en algunos pacientes. Dada la lentitud en iniciar su efecto, se emplean sobretodo en formas asintomáticas y en terapia de mantenimiento, si bien algunos autores refieren buenos resultados en pacientes sintomáticos cuando se emplea en monoterapia (13), o asociado inicialmente a la *trientina*, todo ello para evitar la toxicidad de la *d-penicilamina*.

El *tetratiomolibdato amónico* limita la absorción de Cu y en sangre forma complejos con éste y la albúmina, dificultando su penetración en los tejidos. Puede ser efectivo en caso de afectación neurológica severa. Existen estudios recientes que aconsejan, incluso en pacientes presintomáticos, evitar elevaciones del Cu libre que se observan inicialmente con los tratamientos quelantes, ya que éstas se correlacionan con la aparición de manifestaciones neurológicas o empeoramiento de las ya existentes. Para ello, este fármaco podría ser un buen candidato (14).

Lo que en general se aconseja actualmente es iniciar el tratamiento lo antes posible, y si el paciente es sintomático, utilizar un quelante. En los asintomáticos y en la terapia de mantenimiento parecen muy útiles los compuestos de cinc, que además pueden utilizarse como primera opción en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos, dada la posibilidad de empeoramiento de éstos con el tratamiento quelante (3).

El *trasplante hepático*, único tratamiento curativo de la enfermedad, se reserva para pacientes con hepatitis fulminante o con cirrosis avanzada. No se recomienda en casos de afección neurológica refractaria al tratamiento.

Finalmente para la monitorización de la eficacia y cumplimiento terapéutico se utilizan los parámetros clínicos y de laboratorio ya mencionados, cada 1-8 meses, según los casos. Empleamos especialmente las pruebas de función hepática, teniendo en cuenta que un 20 % mantienen elevaciones discretas a moderadas de las transaminasas, sin que ello indique necesariamente progresión de la enfermedad, así como parámetros del metabolismo del Cu, a saber: Cu urinario, inicialmente más de 1000 g/24 h y posteriormente 250-500 g/24 h con tratamiento quelante, y Cu libre plasmático. El cumplimiento terapéutico se controla con los niveles urinarios de Cu, que deben estar elevados en tratamientos quelantes y normales si se utiliza cinc, en cuyo caso debe controlarse la eliminación urinaria de este metal. En todo caso el Cu libre plasmático parece un buen indicador del cumplimiento en cualquier tipo de tratamiento (3).



**Bibliografía**

- 1.- Schilsky ML, Tavill AS: Wilson disease. In Schiff's diseases of the liver. Schiff ER, Sorrell MF and Maddrey WC, Eds. 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2007; pp1023-1040.
- 2.- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML: Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- 3.- Roberts EA, Schilsky ML: Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111.
- 4.- Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W: Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease. *Gut* 2007; 56: 115-120.
- 5.- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I et al: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-142.
- 6.- La Fontaine S, Mercer JFB: Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: Role in copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2007; 463: 149-167.
- 7.- Pietrangelo A: Inherited metabolic disease of the liver. *Curr Opin Gastroenterology* 2009; 25: 209-214.
- 8.- Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH et al: Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of current available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48: 1167-1174.
- 9.- Eisenbach Ch, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U: Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1711-1714.
- 10.- Sternlieb I: Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-1239.
- 11.- Tarnacka B, Szeszkowski W, Golebiowski M and Czionkowska A: Metabolic changes in 37 newly diagnosed Wilson's disease patients assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Parkinsonism Rel Disorders* 2009; 15: 582-586.
- 12.- Brage A, Tomé S, García A, Carracedo A, Salas A: Clinical and molecular characterization of Wilson disease in Spanish patients. *Hepatology Res* 2007; 37: 18-26.
- 13.- Hoogenraad TU: Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: Zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006; 28: 141-146.
- 14.- Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M et al: Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Translational Res* 2009; 154: 70-77.

Sternlieb (10)	Ferenci et al (puntuación) (5)
<p>1) - Ceruloplasmina &lt; 20 mg/dl. - Anillo de Kayser-Fleischer.</p> <p>2) - Manifestaciones neurológicas compatibles. - Anillo de Kayser-Fleischer.</p> <p>3) - Ceruloplasmina &lt; 20 mg/dl. - Cu intrahepático &gt; 250 µgr/gr peso seco. - Con o sin hipertransaminasemia.</p>	<p>1) Anillo de Kayser-Fleischer. (2)</p> <p>2) Síntomas neuropsiquiátricos. (2)</p> <p>3) Anemia hemolítica Coombs negativa. (1)</p> <p>4) Ceruloplasmina &lt; 20 mg/dl: - 10 - 20 mg/dl. (1) - &lt; 10 mg/dl. (2)</p> <p>5) Cu urinario. / test d-penicilamina. &gt; 100 µgr/24h. &gt; 1500µgr/24 h. - 2 x N (1) - &gt; 2 x N (2) - &gt; 5 x N (2) (d-penicilamina)</p> <p>6) Cu intrahepático &gt; 250 µgr/gr peso seco. - &lt; 5 x N (1) - 5 x N (2) - Normal (- 1)</p> <p>7) Estudio genético. - 1 mutación. (1) - 2 mutaciones. (4)</p>

**Tabla 1.-** Criterios diagnósticos de la enfermedad de Wilson

## CASO CLÍNICO: HEMOCROMATOSIS

Rebeca Pereiro y Manuel Rodríguez  
Servicio de Digestivo  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Oviedo

### Caso clínico

Varón de 55 años de edad, remitido a la consulta en 1999 por alteración de pruebas de función hepática.

Entre los antecedentes familiares destacaba que su padre había fallecido por cáncer de pulmón y padecía diabetes mellitus. Su madre y sus dos hermanos estaban aparentemente sanos.

Casado, con dos hijos. Empleado en una piscifactoría. Fumador de 20 paquetes/año y bebedor de 80-100 gr. de etanol/día. Refería haber padecido un episodio de hemorragia digestiva por úlcera duodenal a los 26 años de edad, por el que había recibido transfusiones de sangre. Diagnosticado dos meses antes de la consulta de diabetes, a raíz de presentar clínica cardinal, por lo que estaba en tratamiento con insulina.

En una analítica realizada en el curso del diagnóstico de diabetes se observó alteración de pruebas de función hepática, motivo por el que lo remitían. Refería haber mejorado del cuadro de astenia, pérdida de peso y polidipsia tras el inicio del tratamiento con insulina. En el momento de la consulta se quejaba de molestias punzantes en hipocondrio derecho y sensaciones disestésicas en miembros inferiores.

En la exploración se trataba de un paciente de 175 cm. de altura y 89 kg de peso, de coloración morena, con ausencia de vello torácico y uñas opacas y estriadas. La auscultación cardiopulmonar era normal y en el abdomen no existían masas, organomegalias, ascitis ni circulación colateral. No había edemas en extremidades inferiores y los pulsos distales estaban presentes.

Aportaba una analítica general en la que destacaba una cifra de plaquetas de 155.000/mm<sup>3</sup>, AST 88 U/L, ALT 76 U/L, FA 136 U/L y GGT 115 U/L. Los valores de bilirrubina, albúmina, tasa de factores del complejo protrombínico y función renal eran normales.

### PROCESO DIAGNOSTICO

Con la impresión diagnóstica de enfermedad hepática crónica en un paciente con consumo habitual de alcohol, antecedente de transfusión sanguínea y diabetes, se solicitaron estudios etiológicos (marcadores virales, autoanticuerpos, índice de saturación de transferrina y ferritina), así como una ecografía abdominal.

Los marcadores virales y los autoanticuerpos fueron negativos. El IST fue del 95% y la ferritina de 1440 g/L. La ecografía abdominal mostró un hígado de tamaño normal, con ecogenicidad aumentada y bordes ligeramente irregulares. El eje esplenoportal estaba permeable, con un diámetro del tronco principal de la porta de 11 mm y del bazo de 14 cm; el resto de la exploración abdominal era normal.

Con la sospecha de hemocromatosis se solicitó a continuación un análisis genético mediante la técnica de reacción en cadena polimerizada para detectar mutaciones en el gen HFE, observándose la presencia de la mutación C282Y en homocigosis.

A continuación se realizó una biopsia hepática, en la que se observó la existencia de una cirrosis con marcada hemosiderosis (Fig 1). Se realizó una gastroscopia en la que no se observaron signos endoscópicos de hipertensión portal.

Reinterrogado el paciente, no refería síntomas de enfermedad cardíaca ni reumatológica, pero sí de disfunción sexual. Una determinación de testosterona mostró unos niveles de 20 ng/dl (normal: 300-1000 ng/dl). La radiografía de tórax y el electrocardiograma fueron normales.

Tras el descubrimiento del gen HFE en 1996, el proceso diagnóstico de la hemocromatosis se ha simplificado enormemente, ya que la gran mayoría de los casos que ocurren en adultos de origen caucásico están relacionados con mutaciones en el mismo.

En el momento actual el objetivo es diagnosticar a los pacientes con hemocromatosis antes de que el depósito de hierro produzca daño tisular. El paciente que se presenta fue diagnosticado una vez que había desarrollado cirrosis hepática y es sabido que éste constituye el factor pronóstico más determinante en pacientes con hemocromatosis.

El análisis del metabolismo del hierro debe ser incluido entre los estudios etiológicos de los pacientes con hipertransaminasemia o con datos de enfermedad hepática crónica. La elevación de las transaminasas está presente entre el 50 y el 75% de los casos de hemocromatosis y ésta es la causa de aproximadamente el 3% de los casos de alteración de pruebas de función hepática.

La concentración de ferritina sérica es generalmente un buen índice de los depósitos de hierro sérico, tanto si están elevados como disminuidos. En la mayoría de los pacientes con hemocromatosis no tratados, sus niveles están aumentados de forma importante. Sin embargo, los valores de ferritina se encuentran también elevados hasta en un 12% de la población general y muy frecuentemente en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas distintas de la hemocromatosis, fundamentalmente en la enfermedad hepática alcohólica, en la esteatohepatitis no alcohólica y en la infección crónica por VHC, por lo que constituye un parámetro con alta sensibilidad en pacientes con enfermedad hepática, pero con muy escasa especificidad para el diagnóstico de hemocromatosis.

El cálculo del índice de saturación de transferrina (IST) es otro dato útil para estudiar el metabolismo del hierro. En pacientes con hemocromatosis su elevación precede en general al aumento en los niveles de ferritina y probablemente tiene mayor especificidad que aquella en el diagnóstico de hemocromatosis, ya que con frecuencia es normal en procesos que cursan con hiperferritinemia distintos de la hemocromatosis. Sin embargo, su determinación es más compleja y no está exenta de errores.

En general, la medida conjunta del IST y de la ferritina sérica constituye un marcador simple y fiable para la detección de la hemocromatosis. En caso de alteración de cualquiera de las dos pruebas debería realizarse un análisis genético. Si ambas son normales, la posibilidad de una hemocromatosis puede ser excluida con un alto grado de seguridad. Sin embargo, no existe unanimidad sobre los valores que deben considerarse patológicos; si se usan valores altos (>62% para el IST y >500 g/L para la ferritina) se aumenta la especificidad a costa de un descenso en la sensibilidad, mientras que si se consideran unos límites más laxos (IST >45% y ferritina >200 g/L) se consigue el efecto contrario. Una prueba que sería muy útil en el diagnóstico de la hemocromatosis sería la determinación de los niveles circulantes de hepcidina, pero aún no se ha desarrollado un método para cuantificarla. Finalmente, el análisis genético sistemático en todos los pacientes con enfermedad hepática crónica no está justificado.

El método más objetivo para el diagnóstico de sobrecarga de hierro es la medición de la concentración hepática de hierro (CHH), que puede realizarse por métodos bioquímicos en el tejido hepático o utilizando imágenes de resonancia magnética. Sin embargo, estos métodos en el momento actual han perdido peso en el proceso diagnóstico de los pacientes con hemocromatosis relacionada con el gen *HFE*, ya que la demostración de la presencia de la mutación C282Y en homocigosis junto con una elevación del IST y de la ferritina es suficiente para el diagnóstico de hemocromatosis. Su utilización estaría indicada en casos de sospecha de sobrecarga férrica no relacionada con mutaciones en el gen *HFE*.

La prevalencia de cirrosis hepática en pacientes con homocigosis C282Y está en torno al 15%. El riesgo de desarrollar cirrosis en pacientes con hemocromatosis depende de la cantidad de hierro acumulada, pero también del tiempo de exposición al mismo. Por otra parte, los sujetos que consumen alcohol pueden desarrollar cirrosis con unas concentraciones de hierro hepático inferiores a las que tienen aquellos que no lo consumen, habiéndose demostrado que el consumo excesivo de alcohol incrementa el riesgo de padecer cirrosis en 10 veces. Probablemente existan otros factores genéticos y ambientales que influyan, pero que en el momento actual son desconocidos. En este sentido, se ha sugerido que el sobrepeso y la esteatosis hepática, al igual que ocurre en otras causas de enfermedad hepática crónica, pueden actuar como cofactores favoreciendo la progresión de la fibrosis.

La tasa de diabetes en homocigotos varía en los distintos estudios; reportándose en los más recientes una tasa baja, mientras que en otros más antiguos la misma oscila entre el 30 y el 60%. En un estudio reciente no se han observado diferencias en la incidencia de diabetes entre homocigotos asintomáticos y controles. Esto apoyaría la hipótesis de que el depósito de hierro en el páncreas, que ocurre en estadios avanzados, junto con una predisposición genética a la diabetes constituyen los factores etiológicos más relevantes.

La afectación cardíaca en la hemocromatosis es poco frecuente, observándose entre el 3% y el 10% de los pacientes. El hipogonadismo es consecuencia de la afectación del eje hipotálamo-pituitario, siendo la impotencia el síntoma más común, que está presente en el 35-40% de los hombres sintomáticos y prácticamente en todos aquellos con cirrosis.

Aunque durante años la biopsia hepática ha constituido el procedimiento de referencia para el diagnóstico de hemocromatosis, su papel ha cambiado desde la introducción de la prueba genética. En el momento actual, en pacientes homocigotos no es necesaria la realización de una biopsia para determinar la CHH con el fin de establecer el diagnóstico de hemocromatosis. En estas situaciones, la realización de una biopsia está únicamente indicada por su utilidad para evaluar el estadio de fibrosis. Es imprescindible conocer si un paciente con hemocromatosis tiene o no cirrosis, ya que su presencia conlleva un peor pronóstico y modifica la actitud durante el seguimiento. Como consecuencia de los resultados de diversos estudios, se sabe que las posibilidades de que exista una fibrosis significativa son muy escasas en pacientes con ferritina <1000 g/L y transaminasas normales, por lo que cuando se dan estas circunstancias no es necesario realizar biopsia y debe asumirse que el mismo no tiene cirrosis. Por el contrario, en pacientes con ferritina >1000 g/L y/o elevación de transaminasas debe realizarse una biopsia para conocer el estadio de fibrosis.

En el momento actual existe gran interés en el desarrollo de métodos alternativos a la biopsia hepática para evaluar la intensidad de la fibrosis hepática. Entre ellos, los más evaluados son los basados en determinaciones bioquímicas y la medida de la elasticidad hepática (FibroScan®). Hasta ahora no existen estudios que hayan correlacionado estos métodos con la biopsia hepática en pacientes con hemocromatosis, pero es muy posible que en el futuro puedan constituir una alternativa válida a la biopsia hepática.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

*Una vez establecido el diagnóstico, se recomendó abstinencia alcohólica y tratamiento con sangrías semanales de 400 cc, realizando un control mensual de Hb y trimestral de ferritina. Se instauró tratamiento sustitutivo con hormonas masculinas y se incluyó al paciente en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de hepatocarcinoma, basado en la determinación de alfafetoproteína y la realización de ecografía semestralmente. Así mismo, se informó al paciente de la conveniencia de realizar una exploración endoscópica cada tres años con el fin de evaluar el desarrollo de varices esófago-gástricas.*

Al cabo de 11 meses de tratamiento y 39 sangrías, la cifra de ferritina descendió a 180 g/L, espaciándose entonces a una cada 2 semanas. Tras 10 nuevas sangrías se alcanzó una cifra de ferritina de 41g/L, por lo que se recomendó continuar con una sangría cada 3 meses. Con esta pauta la ferritina se ha mantenido entre 40 y 65 g/L y la Hb entre 13,7 y 15,6 g/dl.

*Durante el seguimiento no desarrolló signos endoscópicos de hipertensión portal, descompensaciones de la enfermedad hepática ni hepatocarcinoma.*

Las sangrías terapéuticas constituyen el tratamiento de elección en pacientes con hemocromatosis. En general, en estos pacientes las sangrías son bien toleradas y eficaces para remover el hierro de los tejidos. La recomendación es realizar una sangría de 400-500 cc, que contiene aproximadamente 200-250 mg de hierro, con una periodicidad semanal hasta que la cifra de ferritina esté en torno a 20-50 g/L. Una vez alcanzados estos objetivos debe pasarse a un tratamiento de mantenimiento, que suele oscilar entre 2 y 4 sangrías por año, y que debe mantenerse de por vida. Es frecuente que a partir de una determinada edad (~70-75 años) las necesidades de sangrías se vayan reduciendo. En el momento actual no está claro cuáles deben ser los niveles óptimos de ferritina durante el tratamiento de mantenimiento; en general, se recomienda mantener unos valores en torno a 50 g/L, aunque estudios recientes sugieren que un tratamiento agresivo de sangrías puede afectar la expresión hepática de hepcidina y ocasionar un aumento indeseable de la absorción de hierro desde el intestino.

Una alternativa a las sangrías la constituye la realización de sesiones de eritroaféresis o hemodiluciones, en las que se reinfunde el plasma, permitiendo así extraer un mayor volumen de hematies en cada sesión con lo que se puede alargar el intervalo entre las mismas.

Únicamente en casos en que las sangrías o las hemodiluciones estén contraindicadas o no sean toleradas estaría justificado el tratamiento con quelantes del hierro (desferrioxamina).

La supervivencia en individuos diagnosticados antes de desarrollar cirrosis y tratados con sangrías es similar a la de una población control, emparejada por edad y sexo. En los pacientes con cirrosis por hemocromatosis, el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal es poco frecuente y en general tienen una mejor supervivencia que los pacientes con cirrosis por otras causas, probablemente porque en aquellos existe un tratamiento etiológico eficaz. No obstante, al igual que en otras causas de cirrosis, una vez que se establece el diagnóstico y durante el seguimiento, si es preciso, deben realizarse exploraciones endoscópicas periódicas para detectar el desarrollo de varices e iniciar profilaxis primaria de hemorragia por rotura de las mismas.

Diversos estudios han mostrado que el tratamiento con sangrías es capaz de revertir la fibrosis en una proporción de casos que oscila entre el 13 y el 70%, fundamentalmente en aquellos con menores grados de fibrosis, pero también incluso en pacientes con cirrosis. Aunque la reversión de la cirrosis puede conllevar, al menos teóricamente, un descenso significativo en el riesgo de desarrollar CHC, en el momento actual no hay evidencia para plantearse excluir a estos pacientes de los programas de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC. Es posible que en un futuro, la aplicación de métodos no invasivos para establecer el grado de fibrosis permita estratificar a los pacientes en distintos grupos de riesgo en función del grado de regresión de la misma.

Aproximadamente entre un 5% y un 18,5% de los pacientes con cirrosis por hemocromatosis desarrolla CHC y la hemocromatosis es probablemente la causa de cirrosis que conlleva un mayor riesgo de desarrollar CHC. El CHC constituye además la principal indicación de trasplante hepático en estos pacientes.

El trasplante hepático corrige el trastorno metabólico característico de la hemocromatosis, de manera que los pacientes no vuelven a acumular hierro tras el mismo, siempre y cuando el donante no sea portador de la mutación C282Y. Se cree que este hecho está en relación con la interacción del gen *HFE* y la hepcidina dentro del hígado, que condiciona niveles bajos de hepcidina circulante, favoreciendo un aumento de la absorción intestinal de hierro. Clásicamente se ha considerado que los resultados del trasplante en pacientes con hemocromatosis son inferiores, en términos de supervivencia, a los que se logran en otras indicaciones y ello ha sido atribuido por una parte a la concurrencia de CHC en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis, pero también a una elevada tasa de infecciones y complicaciones cardíacas, posiblemente en relación con los efectos del depósito excesivo de hierro. No obstante, en los estudios más recientes la supervivencia alcanzada en pacientes con hemocromatosis es similar a la lograda en otras etiologías.

## ESTUDIO FAMILIAR

*Una vez realizado el diagnóstico de hemocromatosis en el caso índice se procedió al estudio de sus hermanos e hijos (Fig. 2)*

- *Una hermana de 49 años, separada y con dos hijos, sin datos de interés en la historia clínica presentaba pruebas de función hepática normales, IST de 20% y ferritina de 64 g/L. En el estudio genético se demostró homocigosis para la mutación C282Y. Se le recomendó hacerse donante de sangre, que aceptó. Durante un seguimiento de 10 años no ha presentado datos de sobrecarga de hierro.  
Se realizó estudio genético a ambos hijos, que resultaron heterocigotos y sin datos de sobrecarga de hierro, por lo que fueron dados de alta, sugiriéndoles la conveniencia de realizar el estudio genético a sus futuras parejas.*

El estudio en cascada de los familiares de primer grado de un paciente con hemocromatosis, una vez que se realiza el diagnóstico, es obligatorio ya que es capaz de detectar a una alta proporción de sujetos en riesgo de padecer la enfermedad y tiene una relación coste-eficacia favorable. Aunque los homocigotos C282Y están genéticamente predispuestos a desarrollar la enfermedad, la penetrancia de la misma es baja. Un estudio reciente demostró que en una serie de homocigotos descubiertos durante un programa de cribado en población general, el 38% tenía aumento en los depósitos hepáticos de hierro, el 25% fibrosis hepática y el 6% cirrosis. Sin embargo, el conocimiento que existe para predecir el grado de expresión fenotípica en un individuo determinado es

insuficiente en el momento actual, por lo que los pacientes homocigotos sin datos de sobrecarga férrica deben ser controlados periódicamente. No existe consenso sobre el intervalo óptimo con el que deben realizarse los controles, pero probablemente el mismo está entre 5 y 10 años. En esta situación no está indicada la realización de biopsia hepática, ni el tratamiento con sangrías, que únicamente deberá iniciarse cuando los niveles de ferritina se incrementan por encima de 200 g/L en mujeres y 300 g/L en varones.

En el caso presentado se procedió al estudio genético de los hijos, cuando lo ideal hubiese sido el estudio de la pareja. En caso de que ésta tuviese alguna mutación debería haberse procedido al estudio de los hijos, mientras que en el caso de que no las hubiese, habría que suponer que ambos eran heterocigotos y proceder en consecuencia. No existe ninguna recomendación sobre la forma de actuar en caso de detección de heterocigotos, pero debe tenerse en cuenta que la prevalencia de esta mutación en poblaciones del norte de Europa es de aproximadamente el 14% (en nuestro medio 8%), por lo que parece razonable recomendar el estudio genético en las parejas de los heterocigotos, ya que si ambos lo son la probabilidad de que sus hijos sean homocigotos es del 25%. El estado homocigoto para la mutación C282Y es el único defecto del gen HFE que claramente conlleva un riesgo de expresión clínica de la enfermedad. De hecho, la afectación de algún órgano es altamente improbable en los heterocigotos, por lo que en ellos no está justificado realizar controles clínicos. El impacto clínico de la mutación H63D en el segundo alelo es muy limitado y únicamente 1-2% de los heterocigotos dobles (C282Y/H63D) parecen estar predispuestos a expresar la enfermedad, aunque probablemente en la mayoría de estos casos coexistan otros factores que contribuyan de forma importante al depósito de hierro.

- *Un hermano de 52 años, soltero y sin hijos, bebedor de más de 120 gr. de etanol al día, presentaba estigmas de enfermedad hepática crónica, alteración de pruebas de función hepática y datos ecográficos y endoscópicos de hipertensión portal. Los marcadores virales fueron negativos y los parámetros del metabolismo férrico estaban alterados (IST 60% y ferritina sérica de 923 g/L). El estudio genético mostró heterocigosis C282Y y ausencia de la mutación H63D. Fue diagnosticado en base a criterios clínicos y de imagen de cirrosis de origen enólico con sobrecarga férrica secundaria. Se recomendó abstinencia alcohólica, se inició profilaxis primaria de hemorragia por rotura de varices esofágicas y se incluyó en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC. Durante el seguimiento, el paciente se mantuvo abstinentemente, no presentó descompensaciones de su enfermedad hepática y los niveles de ferritina descendieron progresivamente hasta normalizarse. Al cabo de 7 años desarrolló un CHC.*

Los índices de hierro sérico están frecuentemente elevados en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, probablemente por múltiples causas (aumento de la absorción intestinal, alteraciones en la regulación de los receptores de la transferrina hepática, hemólisis, hiperesplenismo, eritropoyesis ineficaz...). Aunque la CHH en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica no suele estar aumentada de forma importante, es probable que pequeños aumentos en los depósitos de hierro puedan contribuir a favorecer el daño hepático producido por el alcohol. En este sentido, el papel que puede jugar el estado heterocigoto para la mutación C282Y del gen *HFE* en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no está bien aclarado; mientras que algunos autores han observado una asociación entre la presencia de la mutación C282Y y la existencia de grados más avanzados de fibrosis y mayor riesgo de desarrollar CHC, otros no han hallado correlación entre estos factores.

- *Una hija de 30 años, casada y con 2 hijos de 4 años y 1 año respectivamente, se encontraba sana, con pruebas de función hepática normales, sin datos de sobrecarga de hierro y con heterocigosis C282Y. Se decidió realizar análisis genético a su pareja, que también presentó la mutación C282Y en heterocigosis. Como consecuencia de estos hallazgos se recomendó realizar estudio genético a los hijos cuando estos alcanzasen la mayoría de edad.*

El análisis genético de la hemocromatosis en población general o en familiares de un paciente afecto de la enfermedad tiene implicaciones éticas, entre las que se incluyen la realización de la prueba a menores, aspectos relacionados con la paternidad, posible discriminación, etc. Por ello, en estas situaciones deben mantenerse los principios éticos de autonomía, beneficencia, justicia y confidencialidad. Es necesario ofrecer una información adecuada sobre la prueba, la interpretación de sus resultados y las consecuencias que potencialmente puede tener la enfermedad para que las personas tomen una decisión razonable e independiente sobre su realización. El objetivo del consejo genético es ayudar a las familias a entender y convivir con una enfermedad genética.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Hemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000;32:48-62.
- Bacon BR. Hemochromatosis: Diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001; 120:718-25.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.

- Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33:1321-8.
- O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:381-91.
- Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
- Ayonrinde OT, Olynyk JK. Clinical expression of hemochromatosis gen (HFE) variants. *Hepatology* 2007;46:960-2.
- Ellervick C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: metaanalysis including 66.000 cases and 226.000 controls. *Hepatology* 2007;46:1071-80.
- Niederau C, Fisher R, Pürschek A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110: 1107-19.
- Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically over hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80:737-44.
- Wojcik JP, Speechley MR, Kertesz AE, Chakrabarti S, Adams PC. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2002;16:297-302.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Boold* 2005;105:855-61.
- Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: A study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472-7.
- Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. *Gastroenterology* 2007;133:1054.
- El-Serag HD, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132:261-69.
- Alla V, Bonkovsky HL. Iron in nonhemochromatotic liver disorders. *Semin Liver Dis* 2005;25:461-72.
- Lauret E, Rodríguez M, González S, Linares A, López-Vázquez A, Martínez-Borra J, et al. HFE gene mutations in alcoholic and virus-related cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. **Am J Gastroenterol** 2002;97:1016-21.
- Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Thabut G, Schischmanoff PO, et al. Liver iron, HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:101-10.

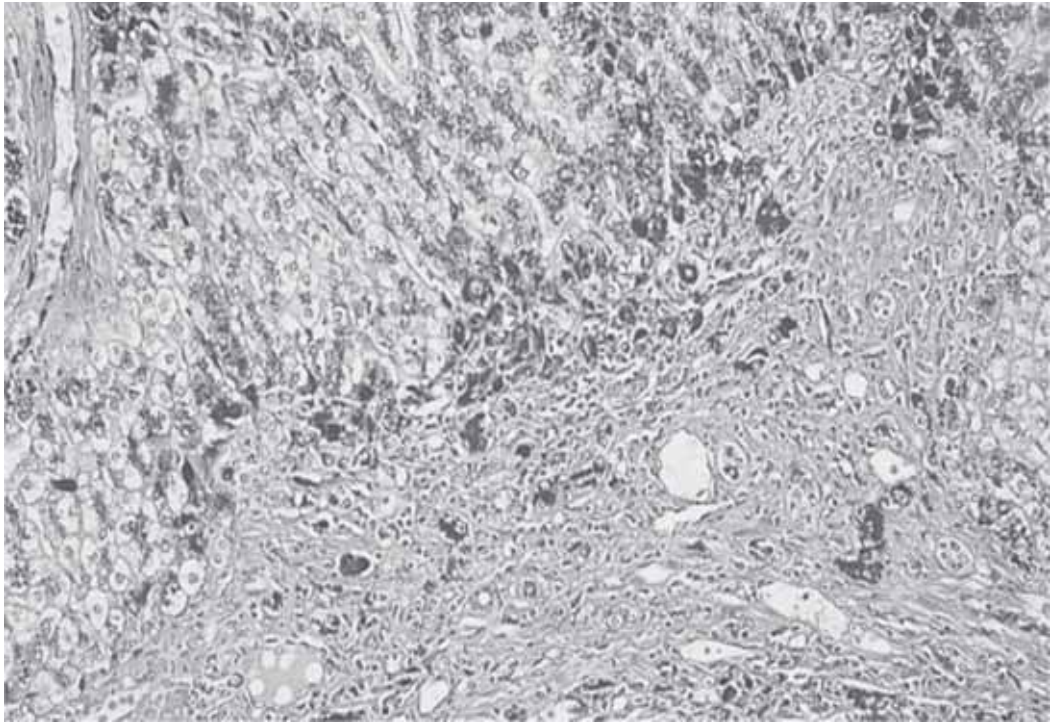


Fig 1. Biopsia hepática con cirrosis e intensa siderosis

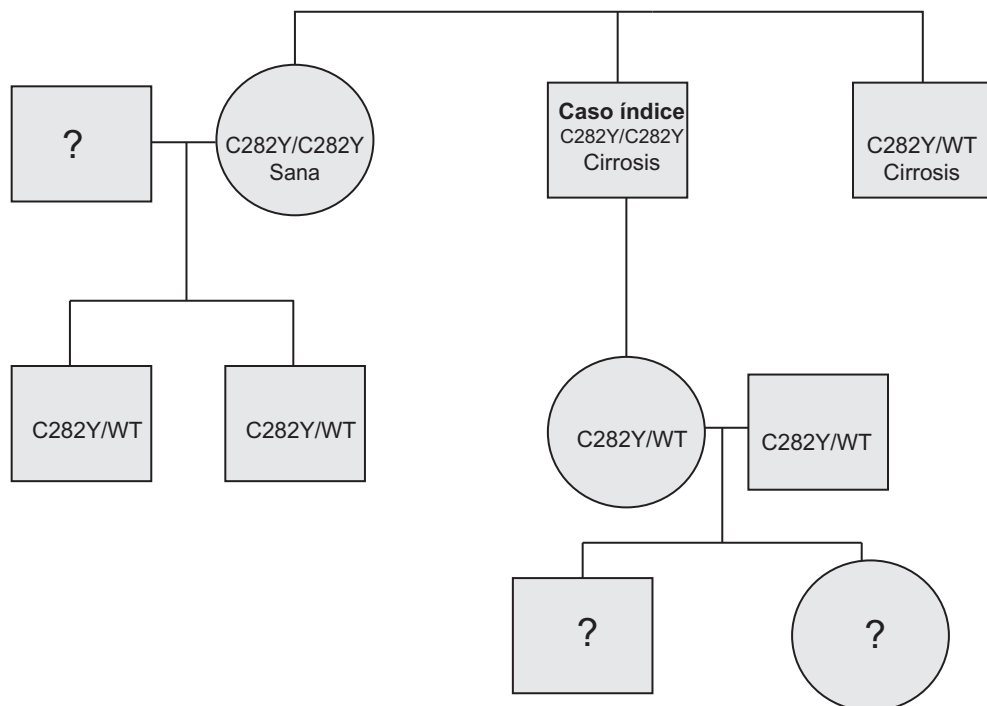


Fig. 2. Estudio familiar a partir del caso índice



## DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

*Dra. Alicia Bejerano Domínguez*  
*Dra. Luisa García Buey*  
*Dr. Ricardo Moreno Otero*  
*Hospital Universitario de la Princesa*  
*Madrid*

### **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son un grupo de patologías dispares que se caracterizan por una pérdida de la tolerancia del sistema inmune a las células hepáticas, que resulta en una lesión crónica del parénquima. Son patologías que se diferencian en la presentación y la evolución clínica, el proceso diagnóstico y el tratamiento. Este grupo incluye fundamentalmente a la hepatitis autoinmune (HAI), la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), y con menor importancia, a la colangitis autoinmune (CAI), los síndromes de superposición HAI con CBP y CEP, y algunos casos secundarios a tóxicos y virus (*Tabla 1*). Hasta hace aproximadamente tres décadas, el diagnóstico de las enfermedades hepáticas autoinmunes era infrecuente y solamente se conseguía realizar cuando las características clínicas eran obvias. Hoy en día, en cambio, son diagnosticadas en estadios más precoces, y muy pocos pacientes desarrollan secundariamente una hepatopatía crónica con cirrosis y datos de hipertensión portal. Existen varios grupos de trabajo que se han dedicado tan sólo a este tipo de patologías, y por tanto, se han hecho progresos en este campo en lo que se refiere a esclarecer el mecanismo patogénico fundamental, el proceso diagnóstico y el manejo más adecuado.

Desde que fuera descrita por primera vez hace más de 50 años, la actualmente llamada HAI ha sido denominada de múltiples formas, frecuentemente hepatitis crónica activa autoinmune, que era una denominación más redundante que la actual<sup>1</sup>. La HAI es una hepatopatía inflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida<sup>1-3</sup>, que puede afectar a pacientes de ambos sexos, de todas las edades y razas<sup>4</sup>. Es mucho más prevalente en la mujer (3,6 veces más frecuente que en el hombre), y se describe con mayor frecuencia en la raza blanca y en población europea. Se considera erróneamente una enfermedad de población joven, y el diagnóstico en pacientes mayores de 65 años se suele retrasar por esta causa<sup>4</sup>. La prevalencia de la patología se desconoce y se cree que los datos que existen al respecto están infraestimados, debido a las coinfecciones por virus hepatotropos B y C<sup>6</sup>.

La HAI está mediada por una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno de la inmunorregulación. Dicha reacción está desencadenada probablemente por agentes ambientales y sustancias químicas en sujetos genéticamente predisuestos<sup>1-3,7</sup>.

Esta enfermedad debe ser tenida en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial en todos los pacientes que presentan patología hepática aguda o crónica<sup>1</sup>. La HAI es clínicamente muy heterogénea, ya que estos enfermos pueden desde estar asintomáticos hasta sufrir un fallo hepático fulminante<sup>8</sup>, y suelen presentar un curso fluctuante y lento<sup>1</sup>. Típicamente se caracteriza por la presencia de hepatitis de interfase e infiltración plasmática en el estudio anatomopatológico, elevación de los niveles de transaminasas en la bioquímica, y la presencia de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia en las serologías<sup>2</sup>. Se han identificado distintos tipos de HAI basándose en la positividad para unos patrones definidos de autoanticuerpos en suero.

Hasta un 40% de los pacientes con HAI grave no tratados mueren a los 6 meses del diagnóstico, y del resto, un 40% desarrollan cirrosis hepática, siendo más de la mitad de estas con varices esofágicas<sup>2</sup>. La prednisona, sola o en combinación con azatioprina, mejora los síntomas, los datos analíticos, las alteraciones histológicas y la supervivencia estimada<sup>2,9</sup>. El trasplante hepático es una medida efectiva en aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico<sup>1,2</sup>.

### **DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE**

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La sospecha clínica es el primer paso del diagnóstico de la HAI. Los enfermos asintomáticos suelen descubrirse por alteraciones analíticas en revisiones rutinarias<sup>10</sup>. Hay varios patrones de presentación clínica: aguda, de manera insidiosa y en estadio cirrótico. El espectro de presentación aguda (aproximadamente un 25%-34% de los casos<sup>11</sup>) incluye síntomas inespecíficos de reciente comienzo (malestar, náuseas y vómitos, anorexia, astenia, dolor abdominal) seguidos de ictericia, coluria, acolia, incluso letargia y profundo deterioro de la orientación, sugiriendo estos últimos una hepatitis fulminante<sup>1</sup>. Es más frecuente que el curso sea más progresivo con prurito, artralgias, pérdida de peso, amenorrea, dolor de cabeza e ictericia fluctuante<sup>10</sup>. Típicamente se dan largos periodos subclínicos tras la presentación inicial, que retrasan el diagnóstico. La exploración física también puede variar en función del estadio de la enfermedad, pasando desde la normalidad hasta hepatomegalia, esplenomegalia o estigmas de hepatopatía

crónica<sup>1</sup>. La hematemesis es una de las formas más graves de presentación clínica, ya que se produce en enfermos con cirrosis establecida y descompensada<sup>10</sup>.

La presencia de manifestaciones clínicas sugerentes de otras enfermedades autoinmunes es indicativo de HAI y complementa el diagnóstico: tiroiditis, colitis ulcerosa, diabetes mellitus tipo 1, anemia hemolítica, vitiligo, síndrome nefrótico, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, artritis reumatoide, enfermedad celiaca, etc. (Tabla 2). La existencia de historia familiar de enfermedades autoinmunes se presenta en aproximadamente el 40% de los pacientes con HAI<sup>12</sup>.

Las complicaciones clínicas de la HAI son las mismas que se observan en todas las hepatopatías crónicas progresivas<sup>1</sup>, es decir, las propias de la cirrosis y la hipertensión portal (hemorragia digestiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, etc.). Comparada con otras causas de hepatopatía crónica como los virus hepatotropos, el alcohol o el depósito de hierro, la incidencia de hepatocarcinoma en la HAI es mucho menor<sup>13</sup>. El tratamiento corticoideo e inmunosupresor que siguen muchos de estos pacientes también condiciona la existencia de efectos secundarios y puede asociarse al desarrollo de otro tipo de lesiones malignas.

## ALTERACIONES ANALÍTICAS

La elevación de las transaminasas es la alteración analítica más frecuente en la HAI, por encima en frecuencia ante las elevaciones plasmáticas de la fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia, que son más típicas de obstrucciones biliares extrahepáticas o hepatopatías colestásicas (como algunos hepatitis virales o la CBP)<sup>1</sup>.

Uno de los hallazgos típicos de la HAI, pero no patognomónico, es la elevación de las globulinas plasmáticas, especialmente las gammaglobulinas y las IgG, que se encuentran generalmente entre 1,2 y 3 veces el valor normal<sup>1</sup>. Sin embargo, niveles normales de IgG no excluyen el diagnóstico de HAI.

## AUTOANTICUERPOS Y CLASIFICACIÓN

Los autoanticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-músculo liso (SMA) y anti-microsomales hepatorenales tipo 1 (anti-LKM1) deben ser determinados en todos los pacientes con sospecha clínica, analítica y/o histológica de HAI, ya que constituyen el repertorio convencional de autoanticuerpos de esta hepatopatía<sup>2</sup>. Son especialmente útiles para realizar el diagnóstico, ya que la clasificación aceptada de la HAI, que la divide en tipo 1 y tipo 2 fundamentalmente, se basa en ellos. A pesar de esto, cada subtipo de HAI tiene otras características diferenciadoras además del patrón de autoanticuerpos (Tabla 3).

Los autoanticuerpos típicos de la HAI tipo 1 son los ANA y SMA. Los ANA, que reaccionan frente a distintos antígenos del núcleo celular, son los más frecuentes en la HAI tipo 1. En cambio, son los anticuerpos menos sensibles y están asociados a los SMA en un 54% de los casos<sup>2</sup>. Los títulos por encima de 1:80 son aceptados generalmente como positivos, aunque no existen rangos universalmente aceptados<sup>1</sup>. Los ANA no son marcadores patognomónicos de HAI, ya que pueden presentarse también en la CBP, CEP, hepatitis crónicas virales, hepatitis tóxicas o por fármacos y en las esteatohepatitis no alcohólicas<sup>2</sup>.

Los SMA son activos frente a componentes actínicos y no actínicos del músculo (tubulina, vimentina, desmina), y están presentes en el 87% de los casos de HAI tipo 1<sup>14</sup>. Son más específicos que los ANA, especialmente en títulos superiores a 1:100. Pueden encontrarse también en otras enfermedades hepáticas y no hepáticas, y su utilidad como marcador diagnóstico depende de la clínica del paciente.

Existen varios autoanticuerpos recientemente detectados que parece que pueden mejorar la precisión diagnóstica, mejorando la utilidad de los índices pronósticos<sup>2</sup>. Los anti-actina (AAA) parecen tener mayor sensibilidad y especificidad que los SMA para el diagnóstico de la HAI tipo 1, y podrían predecir una peor respuesta al tratamiento corticoideo<sup>15</sup>. Los anticuerpos anti-receptor de la asialoglicoproteína (anti-ASGPR) pueden coexistir con los ANA, SMA y anti-LKM1, y su presencia se relaciona con el grado de actividad histológica, su desaparición con la respuesta al tratamiento y su persistencia con la refractariedad al mismo<sup>2</sup>. Los anti-antígenos solubles hepático y hepático-pancreático (anti-SLA/LP) son marcadores de alta especificidad frente a la HAI, aunque sólo están presentes en el 10-30% de los casos de HAI tipo 1<sup>16</sup>.

Los autoanticuerpos más frecuentes de la HAI tipo 2 son los anti-LKM1 y los anti-antígeno del citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1). Los anti-LKM1 se presentan típicamente en ausencia de ANA y SMA, y tienen una alta especificidad ante una secuencia antigénica del citocromo CYP2D6<sup>2</sup>. Debido a similitudes del citocromo con el virus hepatotropo C, los anti-LKM1 pueden detectarse en la hepatopatía secundaria a éste virus<sup>1</sup>.

Los anti-LC-1 son típicos de pacientes jóvenes menores de 20 años y pueden detectarse en la HAI tipo 2 solos o en combinación con los anti-LKM1 (32% de los casos)<sup>2</sup>. La presencia de estos anticuerpos en pacientes con hepatopatía aguda o crónica de origen desconocido es muy sugestivo de HAI y parece que apoya la indicación del tratamiento inmunosupresor precoz<sup>17</sup>.

Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (pANCA) son frecuentes en la HAI, pero no son específicos, no forman parte de los criterios diagnósticos y no tienen ninguna implicación pronóstica<sup>2</sup>.

## HISTOLOGÍA

La biopsia hepática en la HAI es esencial para establecer el diagnóstico clínico, para determinar el grado de severidad de la enfermedad, así como la necesidad de tratamiento<sup>2</sup>. No existe un patrón histológico específico en la HAI, siendo generalmente superponible al que se encuentra en cualquier otra hepatopatía crónica, por lo que este estudio no es suficiente para establecer el diagnóstico de certeza<sup>1</sup>. Los hallazgos distintivos incluyen el infiltrado de células mononucleares que invaden la placa limitante de la triada portal (también llamado hepatitis de la interfase o necrosis *piecemeal*), que es el hallazgo más característico<sup>2</sup>; la infiltración de los espacios sinusales por células plasmáticas (hepatitis lobulillar), que suele coexistir con la anterior y es donde frecuentemente se encuentran eosinófilos; y la disposición de los hepatocitos en rosetas<sup>1</sup>. Estos tres hallazgos típicos forman parte de los distintos sistemas de puntuación diagnósticos. Se pueden encontrar también cambios en los ductos biliares en aproximadamente el 25% de los pacientes con HAI<sup>18</sup>. La esteatosis no es un hallazgo habitual en la HAI<sup>1</sup>. En estadios avanzados se aprecia abundante fibrosis, necrosis hepatocelular y nódulos de regeneración<sup>1</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En los últimos 20 años se han desarrollado dos series de criterios diagnósticos diferentes para estandarizar y ayudar al diagnóstico de la HAI. El primer sistema de puntuación fue desarrollado y publicado por el *International Autoimmune Hepatitis Group* en 1993, y revisado y modificado en 1999 (*Tabla 4*)<sup>19</sup>. En el 2008 se publicó un sistema distinto simplificado por *Hennes et al* (*Tabla 5*), fundamentalmente porque el uso de los criterios iniciales en la práctica clínica era complejo<sup>4</sup>. En este sistema es novedoso que la realización de la biopsia hepática sea un criterio necesario para poder llegar al diagnóstico definitivo de HAI.

Los criterios del *International Autoimmune Hepatitis Group* de 1993 consistían en un sistema de puntuación que consideraba como positivos los hallazgos típicos de HAI, que sumaban puntos, y como negativos, y por tanto restaban puntos, los que implicaran la posibilidad de que existiera otra hepatopatía diferente<sup>19</sup>. Este sistema clasificaba a los pacientes como diagnóstico *probable* o *definitivo* de HAI. En 1999, el mismo grupo de trabajo revisó estos criterios para reducir la posibilidad del diagnóstico *probable* frente al *definitivo*, especialmente en pacientes que se diagnosticaban finalmente de CBP o CEP. La revisión incluía diversos parámetros clínicos, analíticos e histológicos necesarios para el diagnóstico, algunos opcionales y, también, la respuesta al tratamiento, con la intención de aumentar la precisión diagnóstica del sistema de puntuación (*Tabla 4*). En cambio, estudios retrospectivos posteriores<sup>20,21</sup> han mostrado que este sistema es inadecuado para distinguir a los pacientes con HAI de las esteatohepatitis no alcohólicas y los síndromes autoinmunes de solapamiento. Ya que la biopsia hepática no se considera imprescindible siguiendo estos criterios, dichos autores concluyeron recomendándola en todos los casos para el diagnóstico preciso de HAI<sup>20,21</sup>.

A pesar de que era la intención inicial, los criterios del *International Autoimmune Hepatitis Group* no se utilizan en la clínica diaria, sino que tan solo han sido usados como criterios de inclusión en los ensayos referentes a la HAI. *Hennes et al* desarrollaron unos criterios diagnósticos nuevos el pasado año<sup>4</sup>. Estos tan sólo tienen en cuenta cuatro parámetros, con la intención de simplificar y conseguir el uso del sistema en la práctica clínica habitual. Dichas variables son: la histología hepática, los títulos de anticuerpos, los niveles de IgG y la exclusión de hepatitis virales (*Tabla 5*). Este sistema tiene una sensibilidad y especificidad de 88% y 97% para el diagnóstico *probable*, y un 81% y 99% para el *definitivo*<sup>4</sup>. A pesar de que se han comparado con el sistema previo y de que estos nuevos criterios han demostrado mejor especificidad<sup>22</sup>, todavía no han sido validados de manera prospectiva<sup>4</sup>. Se ha postulado que estos criterios diagnósticos podrían usarse en la práctica diaria como un arma de cribaje a la hora de decidir a qué pacientes se les debe realizar una biopsia hepática para diagnosticar HAI<sup>4</sup>. En cambio, no está incluida la respuesta al tratamiento como un marcador diagnóstico en este sistema, a pesar de que en la clínica se considera prácticamente la confirmación del diagnóstico de la HAI<sup>1</sup>. Tampoco está por ahora validado el uso de estos criterios para el diagnóstico de los síndromes de solapamiento de la HAI con la CBP o la CEP, ni el uso de estos en niños o en HAI fulminante<sup>23</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la HAI es de exclusión. Por tanto, todos los pacientes con HAI deben ser evaluados correctamente para descartar hepatopatías agudas o crónicas, hereditarias o por depósito (déficit de  $\alpha_1$  antitripsina, hemocromatosis, enfermedad de Wilson), infecciosas (virus hepatotropos A, B, C y D), hepatopatías por tóxicos (alcohol) o fármacos (nitrofurantoina, isoniácida,

propiltiouracilo). Algunos de los hallazgos típicos de la HAI pueden ocurrir en otras patologías, dificultando la distinción entre ellas. Las hepatopatías que reúnen el mayor número de características comunes con la HAI, y por tanto, las que más confusión provocan son: la enfermedad de Wilson, las hepatitis inducidas por fármacos y la hepatopatía por virus C<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
2. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497.
3. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 298-305.
4. 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: 169-176.
5. Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1587-1591.
6. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26: 1207-1212.
7. Takahashi H. Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 3: S510-514.
8. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 315-330.
9. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 735-737.
10. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: current concepts and diagnosis. In: Parés A, editor. *Autoimmune hepatic disease*; 2009.
11. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2314-2328.
12. Parés A. *Autoimmune hepatic disease*; 2009.
13. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 578-582.
14. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30: 394-401.
15. Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59: 280-284.
16. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 413-419.
17. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, Fabre M, Vajro P, Dommergues JP, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 825-830.
18. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34: 659-665.
19. Alvarez 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: 929-938.
20. Omagari K, Masuda J, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, et al. Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group. *Intern Med* 2000; 39: 1008-1012.
21. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis* 2007; 4: 3.
22. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540-1548.
23. Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 254-261.

**ANEXOS****TABLA 1. Enfermedades autoinmunes hepáticas**

	<b>HAI</b>	<b>CBP</b>	<b>CEP</b>	<b>CAI</b>
<i>Mujer : Hombre</i>	4:1	9:1	1:2	9:1
<i>Alteraciones analíticas predominantes</i>	GOT, GPT	GGT, FA	GGT, FA	GGT, FA
<i>Elevación Ig</i>	IgG	IgM	IgG, IgM	IgM
<i>Autoanticuerpos</i>	ANA, SMA, LKM-1, SLA, pANCA	AMA, AMA-M2	pANCA	ANA, SMA
<i>Asociación HLA</i>	A3, B8, DR3, DR4	DR8	DR52	B8, DR3, DR4
<i>Histología</i>	Hepatitis interfase	Dstrucción conductos biliares	Lesión fibrótica conductos biliares	Dstrucción ductos biliares
<i>Colangiografía</i>	Normal	Normal	Dilataciones/estenosis de ductos biliares	Normal

**TABLA 2. Enfermedades autoinmunes asociadas a HAI**

<b>ENFERMEDADES DE BASE AUTOINMUNE ASOCIADAS A LA HAI</b>	
<i>Trastornos tiroideos autoinmunes</i>	
<i>Enfermedad celiaca</i>	
<i>Trastornos reumatológicos inflamatorios</i>	
<i>Anemia hemolítica autoinmune</i>	} HAI tipo 1
<i>Poliartritis</i>	
<i>Síndrome de Sjögren</i>	
<i>Glomerulonefritis</i>	
<i>Vitiligo</i>	} HAI tipo 2
<i>Diabetes mellitus</i>	
<i>Hipertensión pulmonar primaria</i>	
<i>Colitis ulcerosa</i>	
<i>Gammapatía monoclonal</i>	
<i>Liquen plano</i>	
<i>Polimiositis</i>	
<i>Uveítis</i>	

TABLA 3. Clasificación de la HAI

	HAI tipo 1	HAI tipo 2
<i>Autoanticuerpos</i>	ANA, SMA, AAA, Anti SLA/LP, pANCA	Anti-LKM-1 Anti-LC-1
<i>Distribución geográfica</i>	Mundial	Mundial, rara en EEUU
<i>Edad de presentación</i>	Cualquier edad	Infancia y adultos jóvenes
<i>Sexo</i>	Mujeres (75%)	Mujeres (95%)
<i>Asociación con otros trastornos autoinmunes</i>	Frecuente	Frecuente
<i>Gravedad</i>	Variada	Generalmente grave
<i>Hallazgos histopatológicos</i>	Variados	Enfermedad avanzada
<i>Fracaso del tratamiento</i>	Raro	Frecuente
<i>Recidiva tras tratamiento</i>	Variable	Frecuente

TABLA 5. Criterios diagnósticos simplificados de HAI

<i>Parámetros</i>	<i>Puntuación</i>
<u><i>ANA o SMA</i></u> ≥1:40 ≥1:80 o <i>LKM-1</i> ≥1:40 o <i>SLA</i> +	+1 +2 +2
<u><i>IgG o gammaglobulinas</i></u> > Normalidad > 1,10 normalidad	+1 +2
<u><i>Histología</i></u> Compatible HAI Típica HAI	+1 +2
<u><i>Infección virus hepatotropos</i></u> Ausente	+1
<b>Diagnóstico definitivo ≥ 7</b> <b>Diagnóstico probable ≥ 6</b>	

De: 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: 169-176

**TABLA 4. Sistema de puntuación revisado del *International Autoimmune Hepatitis Group* para la HAI**

<i>Parámetros</i>	<i>Puntuación</i>
<u><i>Sexo femenino</i></u>	+2
<u><i>Ratio GPT:GOT</i></u> < 1.5 1.5-3.0 > 3.0	+2 0 -2
<u><i>Globulinas séricas o IgG por encima de valores normales</i></u> > 2 1.5-2.0 1.0-1.5 < 1.0	+3 +2 +1 0
<u><i>ANA, SMA o LKM-1</i></u> > 1:80 1:80 1:40 < 1:40	+3 +2 +1 0
<u><i>AMA+</i></u>	-4
<u><i>Virus hepatotropos</i></u> Positivos Negativos	-3 +3
<u><i>Antecedentes de ingesta de tóxicos</i></u> Positiva Negativa	-4 +1
<u><i>Antecedentes de consumo de alcohol</i></u> < 25 gr/día > 60 gr/día	+2 -2
<u><i>Histología hepática</i></u> Hepatitis en interfase Infiltrado linfoplasmocitario predominante Hepatocitos "en rosetas" Ninguno de los anteriores Cambios conductos biliares Otros cambios	+3 +1 +1 -5 -3 -3
<u><i>Otras enfermedades autoinmunes</i></u>	+2
<u><i>Parámetros adicionales opcionales</i></u> Seropositividad para otros autoanticuerpos <i>HLA DR3 o DR4</i> Respuesta al tratamiento: Completa Recidiva	+2 +1 +2 +3
<u><i>Pacientes sin tratamiento.-</i></u> - Diagnóstico <i>definitivo</i> >15 puntos - Diagnóstico <i>probable</i> entre 10-15 puntos	
<u><i>Pacientes con tratamiento inmunosupresor.-</i></u> - Diagnóstico <i>definitivo</i> >17 puntos - Diagnóstico <i>probable</i> entre 10-17 puntos	

De: Alvarez 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;31:929-938.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

Ricardo Moreno Otero, María Trapero Marugán y Luisa García Buey

Servicio de Aparato Digestivo - Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa y CIBEREHD (Instituto de Salud Carlos III). Universidad Autónoma de Madrid

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida. Su patogenia se atribuye a una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocelulares secundaria a alteraciones de la inmunorregulación, ya que se ha observado que las células T reguladoras CD4+ CD25+ están reducidas en número y función (1,2).

La HAI es más frecuente en el sexo femenino, afectando a todas las edades y a todas las etnias, y ha de ser incluida en el diagnóstico diferencial de las diferentes hepatopatías agudas o crónicas. El espectro de presentación clínica oscila desde formas asintomáticas a hepatitis fulminante o complicaciones de una cirrosis hepática. Al analizar su historia natural se aprecia que la HAI es potencialmente grave y de mal pronóstico, evolucionando a cirrosis e insuficiencia hepática en los pacientes no tratados; la supervivencia de estos enfermos a los diez años es de alrededor del 10% (1, 2). El diagnóstico de HAI, que requiere la exclusión de otras posibles causas de lesión hepática, se basa en la presencia de hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia con elevación de IgG, autoanticuerpos circulantes y hepatitis de la interfase en la biopsia. En ocasiones existen dudas diagnósticas porque se pueden superponer características de otras enfermedades hepáticas autoinmunes, tales como cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP). Para facilitar el diagnóstico, el Grupo Internacional de Estudio de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) diseñó un sistema de puntuaciones que evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, así como la respuesta al tratamiento (1-5).

Una de las características de la HAI es la excelente respuesta al tratamiento inmunosupresor con prednisona o metilprednisolona, combinado o no con azatioprina. Con este tratamiento se logra una remisión histológica en alrededor del 80% de los pacientes en tres años, incluso revierte la fibrosis y en algunos casos se describe hasta la resolución de la cirrosis. Las expectativas de vida a los 10-20 años en los pacientes tratados exceden el 80% y son similares a la de las personas sanas en igualdad de edad y sexo de la misma área geográfica. El tratamiento inmunosupresor se asocia a efectos adversos, por lo que es necesario evaluar si se podrá suspender ya que en muchos pacientes es necesario mantenerlo indefinidamente por el riesgo que conllevan las reactivaciones de la enfermedad. La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) ha establecido una guía de consenso sobre las estrategia terapéutica (5). No obstante, dada la heterogeneidad de la HAI es necesario establecer tratamientos individualizados tanto en niños como en adultos (1-6).

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Prioritariamente se persigue la modificación de la historia natural de la HAI ya que rara vez entra espontáneamente en remisión sostenida. Los objetivos del tratamiento a corto plazo son: 1) aliviar la sintomatología; 2) normalización de la bioquímica; 3) resolución de la actividad necroinflamatoria y reducción de la fibrosis hepática; 4) evitar reactivaciones de la enfermedad; y 5) alcanzar una remisión sostenida sin la necesidad de tratamiento de mantenimiento. A largo plazo, se pretende: a) mejorar la calidad de vida; b) demorar la indicación de trasplante hepático, y c) prolongar la supervivencia de los pacientes. (Tabla I).

La opción terapéutica de la HAI tiene tres componentes: 1) tratamiento específico inmunosupresor/antiinflamatorio; 2) prevención y tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la pauta inmunosupresora y 3) profilaxis y tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática.

### INDICACIONES DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El tratamiento de la HAI ha de ajustarse al estadio clínico de la enfermedad y a las características del paciente (Tabla II). La HAI sintomática siempre debe tratarse. La elección del fármaco y la dosis será individualizada en base a la gravedad y la actividad de la enfermedad, evaluada por los síntomas, elevación de transaminasas y gammaglobulina/IgG, hallazgos histológicos y los posibles efectos secundarios de los fármacos indicados (1-3,6,7).

La Guía de Consenso de la AASLD establece las indicaciones del tratamiento (Tabla III). Estas indicaciones reflejan los factores de riesgo de progresión de la enfermedad; así, pruebas de función hepática muy alteradas, síntomas significativos y alteraciones histológicas moderadas o graves de hepatitis de la interfase con necrosis en puentes o colapso multiacinar son indicaciones absolutas para iniciar la pauta de corticosteroides. En un estudio retrospectivo se apreció que la supervivencia a largo plazo de los pacientes con HAI tipo 1 leve o asintomática y cirrosis inactiva sin tratamiento es buena, aunque enfatizando que dichos pacientes pueden que no requieran tratamiento inmunosupresor aunque sí la necesidad de un seguimiento periódico ya que algunos desarrollan síntomas o tienen exacerbaciones de la enfermedad. Los pacientes con actividad leve (hepatitis de la interfase focal o hepatitis portal), los que tienen una cirrosis inactiva, aquellos con riesgo de desarrollar efectos secundarios graves con los



corticosteroides y los que presentan estadios avanzados de descompensación hepática en la ausencia de actividad inflamatoria intensa, requieren estrecha observación, cuidado sintomático o trasplante hepático (Tabla III) (1-3, 6,7).

La HAI tiende a ser más grave en los niños. Muchos tienen HAI tipo 2 y cirrosis cuando se diagnostican, por lo que casi siempre requieren tratamiento inmunosupresor. El papel de los corticosteroides en el tratamiento de la HAI fulminante o aguda grave no ha sido establecido, pero la experiencia limitada sugiere que la pronta introducción de los corticosteroides puede ser beneficiosa en el 36-100% de los casos. Los pacientes con hepatitis crónica criptogénica (seronegativa), con algunas características de que puedan tener una HAI, se benefician del tratamiento inmunosupresor (6,7). Los pacientes trasplantados por enfermedades hepáticas autoinmunes o de otra etiología pueden presentar disfunción del injerto por HAI de-novo que requiere tratamiento con corticosteroides (9, 10).

## DEFINICIÓN DE REMISION Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La eficacia del tratamiento o remisión de la HAI se evalúa por: 1) mejoría o ausencia de los síntomas; 2) normalización o reducción de las transaminasas a menos de dos veces el valor normal; 3) normalización de los parámetros de función hepática (bilirrubina, tiempo de protombina, albúmina); 4) normalización de los niveles de gammaglobulina e IgG; y 5) mejoría de la actividad necroinflamatoria en la biopsia. Los niveles de autoanticuerpos no se correlacionan con la actividad de la HAI enfermedad y no es necesario monitorizarlos para valorar la respuesta terapéutica. Los valores de transaminasas normales o casi normales no necesariamente indica la normalización histológica.

Alrededor del 60-90% de los pacientes obtienen mejoría de los parámetros analíticos en dos semanas y normalización en 1-3 meses después de haber iniciado el tratamiento. La mejoría histológica hasta hígado normal o hepatitis portal leve o cirrosis inactiva se demora de tres a ocho meses. No existe consenso sobre la frecuencia con la que se deben realizar las biopsias hepáticas. La biopsia es un buen método para evaluar la actividad de la enfermedad y generalmente se realiza en los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento para decidir si se puede suspender (1-3, 6,7).

La remisión completa no se observa antes de doce meses. Aproximadamente el 65-80% de los pacientes consiguen la remisión entre dieciocho meses y tres años, y el tratamiento al menos debe mantenerse durante seis meses adicionales una vez conseguida la remisión (6,7).

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR INICIAL PARA CONSEGUIR LA REMISIÓN

Existe consenso respecto a que la indicación de comienzo deben ser los glucocorticosteroides de síntesis de primera generación: prednisona o metilprednisolona. Tienen efectos antiinflamatorios y antifibrogénicos, y limitan la activación de células T autorreactivas al inhibir la producción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión; además, reconstruyen el número y función de las células T reguladoras y pueden restaurar sus acciones supresoras sobre la respuesta celular citotóxica (6,7).

La indicación convencional es la predniso(lo)na en monoterapia o, con una dosis más reducida, si se combina con azatioprina (Tabla IV). La azatioprina en monoterapia no es eficaz inducir la remisión, pero asociada a los corticosteroides permite reducir las dosis de estos y paliar sus efectos secundarios. La pauta de inicio preferida en adultos con HAI grave es la combinación de prednisona con azatioprina (1-3, 6,7).

En cuanto a la terapéutica inicial (Tabla IV), las pautas van a depender de la forma de presentación clínica y bioquímica de la HAI, de la actividad histológica y de las características clínicas del paciente. En enfermos jóvenes, sobre todo si la presentación de la HAI es aguda, se recomienda comenzar con corticosteroides en monoterapia con dosis de inducción de 1 mg/Kg/día (50-60 mg/día) durante 1-2 semanas; si se obtiene respuesta terapéutica y las transaminasas han disminuido se comienza a bajar gradualmente la dosis (5-10 mg por semana) hasta dejar con 10-15 mg/día. La remisión puede mantenerse con una dosis de 5-10 mg/día. Si el diagnóstico de la HAI se hace en pacientes con una hepatopatía crónica leve-moderada o en estadio de cirrosis se requiere menos dosis iniciales de corticoides (0,5 mg/Kg/día) (20-30 mg/día) para conseguir la remisión; una vez conseguida la remisión se disminuirá la dosis gradualmente hasta 5 mg/día. En mujeres de mediana edad o pacientes con comorbilidades como diabetes, HTA, osteoporosis o trastornos psiquiátricos es más apropiado comenzar el tratamiento con la combinación de prednisona a dosis más bajas (20-30 mg/día, reduciéndola escalonadamente hasta 5-10 mg/día de mantenimiento) y azatioprina a una dosis de 1-2 mg/Kg/día. La reducción o variaciones en las dosis establecidas siempre deben estar condicionadas por la respuesta terapéutica (1-3, 6,7).

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Persigue, una vez alcanzada la remisión de la HAI, prevenir la recidiva indicando una pauta inmunosupresora que cause los mínimos efectos secundarios. Muchos pacientes persisten en remisión con dosis bajas de prednisona o prednisolona (2,5-10 mg/día) en monoterapia pero con el inconveniente de que a veces presentan efectos colaterales. La terapia de mantenimiento se puede realizar también con azatioprina en monoterapia 1-2 mg/Kg/día (habitualmente 50-75 mg/día). Si es insuficiente, la adición de 5-7,5 mg/día de prednisona puede mantener la remisión de la enfermedad (1-3,6,7).

Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento con corticosteroides reduce o previene la progresión de la fibrosis al suprimir la inflamación y este beneficio puede producirse incluso si no se consigue una resolución completa de la enfermedad. Se necesitan estudios para determinar si existe una ventaja de continuar el tratamiento con corticosteroides y si esta estrategia de mantenimiento es superior a la de azatioprina como monoterapia. Probablemente los métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática (Fibroscan y los tests bioquímicos) ayuden a definir si estos tratamientos previenen o reducen a fibrosis y si se revierte la cirrosis (1-3, 6,7).

## SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO Y RECIDIVA

La pauta terapéutica de la HAI debe continuarse en niños y adultos hasta que se consiga una remisión completa sostenida, el tratamiento fracase, exista una respuesta incompleta u ocurra toxicidad por los fármacos. Hay que recordar que uno de los objetivos es conseguir una remisión sostenida de la enfermedad hasta llegar a suspender los inmunosupresores. No existe consenso sobre cuánto tiempo debe continuarse la terapia de mantenimiento tras conseguir la remisión (15, 25). Para suspender el tratamiento es indispensable la normalización de las transaminasas, gammaglobulinas y niveles de IgG, así como la ausencia de actividad inflamatoria en la biopsia (3, 6, 15). La terapia de mantenimiento debe continuarse al menos seis meses después de haber conseguido la mejoría histológica sin evidenciar actividad inflamatoria (1-3, 6,7).

La remisión sostenida se alcanza en el 20-30% de los enfermos después de la suspensión de tratamiento, siempre que la duración de la terapia haya sido de un mínimo de 2-4 años. Se ha demostrado que la probabilidad de remisión sostenida sin tratamiento es más elevada en pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor continuo durante cuatro años comparado con aquéllos que fueron tratados durante dos o menos años (67% vs 17% vs 10%, respectivamente). Una vez retirado el tratamiento es preciso hacer revisiones periódicas con controles clínicos y analíticos. Las recidivas suelen ocurrir durante el primer año de haberse suspendido la medicación, pero también es posible que acontezcan después de muchos años (6,7).

La recidiva suele ocurrir en los primeros seis meses tras la suspensión del tratamiento en el 50% de los pacientes con HAI y en el 70-80% tras el año de seguimiento sin tratamiento. Los factores que pueden predecir la recidiva, además de la existencia de cirrosis, podrían ser: 1) el tiempo en que se consigue la remisión bioquímica inicial; 2) los niveles elevados de IgG basales; y 3) un marcado infiltrado de células plasmáticas portales. Tras producirse la recidiva de la HAI, el retratamiento con corticosteroides induce nuevamente la remisión en muchos casos, pero si se retira nuevamente el tratamiento se producirá una recidiva, demandando terapia inmunosupresora de por vida. Los pacientes con recidivas repetidas y retratamientos tienen peor pronóstico. La progresión a cirrosis y muerte por fallo hepático o la necesidad de trasplante hepático es más frecuente en los enfermos con múltiples recidivas que en los que tienen una remisión sostenida por la terapia de mantenimiento (1-3,6,7).

Se estima que más del 70% de los pacientes requieren el mantenimiento de por vida, por lo que se debe buscar la dosis mínima eficaz de prednisona o de azatioprina, o de la combinación de ambos fármacos, para mantener la enfermedad inactiva. El concepto terapéutico básico para la HAI consiste en indicar suficiente dosis durante el tiempo necesario. El mejor índice de respuesta son los niveles de transaminasas, regulando la dosis farmacológica para mantener los valores dentro de la normalidad o al menos dos veces por debajo del límite superior normal. La prednisona a dosis de 5 -7,5 mg/día e incluso a dosis tan bajas como 2,5 mg/día o bien azatioprina (50 mg/día) es suficiente como pauta de mantenimiento de por vida en el 80% de los pacientes. Para adultos y niños con cirrosis al diagnóstico inicial de la enfermedad y para niños con HAI tipo 2 se recomienda el tratamiento de mantenimiento de por vida sin interrupción (1-3,6,7).

## FRACASO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CONVENCIONAL

A pesar del cumplimiento terapéutico, el 10% de los pacientes pueden sufrir un agravamiento. Estos enfermos son candidatos a dosis elevadas inmunosupresores (prednisona 60 mg/día y azatioprina 150 mg/día) una vez que su diagnóstico haya sido reconfirmado y se excluyan otras causas de lesión hepática como enfermedad de Wilson, infección por VHC y síndromes de superposición, sobre todo HAI/CEP. En ellos pueden probarse otras alternativas inmunosupresoras y estos pacientes pueden llegar a ser candidatos a trasplante hepático. El fracaso terapéutico es más común cuando la enfermedad debuta como HAI aguda grave o hepatitis fulminante. Existe una serie de factores implicados (Tabla V) en una peor respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional como: 1) cirrosis establecida; 2) comienzo en edad pediátrica ya que muchos de estos niños tienen HAI tipo 2 y algunos tienen cirrosis hepática cuando la enfermedad se diagnostica; 3) los factores genéticos con capacidad de influir en la respuesta al tratamiento inmunosupresor, de forma que los pacientes con HLA DR3 (genotipo HLA DRB1 \* 0301) responden peor al tratamiento inmunosupresor convencional y constituyen el 70% de los pacientes que requieren trasplante hepático; 4) los pacientes de raza negra tienen una HAI más grave y peor respuesta al tratamiento, 5) los pacientes con variantes de la HAI como síndromes de superposición especialmente con CEP responden peor al tratamiento y si la HAI se asocia a otras comorbilidades como EHNA o infección por VHC pueden no responder al tratamiento convencional; y 6) otro factor de fracaso del tratamiento es el mal cumplimiento terapéutico, común en niños, adolescentes y ancianos (1-3,6,7).

El 13% de los pacientes tienen una respuesta parcial; es decir, mejoran pero no llegan a entrar en remisión completa y requieren tratamiento indefinido aún con mayor riesgo de que la enfermedad progrese. Estos pacientes pueden ser subsidiarios de alternativas terapéuticas al tratamiento convencional (1-3).

## EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CONVENCIONAL

El tratamiento con corticosteroides ocasiona distintos efectos secundarios en relación con la dosis. Los más frecuentes son "cara de luna llena", estrias, hirsutismo, y aumento de peso por desarrollo de un síndrome de Cushing yatrogénico. También inducen hiperglucemia, enfermedad ósea metabólica con osteoporosis, aplastamientos vertebrales, necrosis vascular ósea, hipertensión arterial, glaucoma, cataratas subcapsulares, retraso del crecimiento en niños y en pacientes con predisposición pueden inducir estados psicóticos. Las dosis elevadas mantenidas durante mucho tiempo producen atrofia muscular y facilitan el desarrollo de infecciones (1-3).

El principal efecto secundario de la azatioprina es una depresión de la médula ósea, generalmente reversible y relacionada con la dosis, que se manifiesta como leuco-trombopenia que obliga obligando a realizar una vigilancia hematológica periódica. También se han descrito otras complicaciones como molestias gastrointestinales, pancreatitis aguda, hepatotoxicidad colestásica, hiperplasia nodular regenerativa hepática, enfermedad venooclusiva hepática y una mayor propensión para el desarrollo de infecciones. Estas complicaciones no pueden prevenirse con la determinación genotípica y fenotípica del enzima tiopurina metil transferasa (TPMT). La azatioprina tiene un potencial efecto carcinogénico; sin embargo, en la HAI se utilizan dosis bajas de mantenimiento y no se tiene evidencias de que el riesgo de tumores esté incrementado a largo plazo (6,7).

## POSIBLES ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Aproximadamente un 10% de los pacientes con HAI no responden a los corticoides, el 13% tiene una respuesta parcial y un 13% sufre toxicidad que obliga a suspender prematuramente el tratamiento. También en una pequeña proporción de enfermos se pueden elevar de nuevo los valores de transaminasas después de una respuesta inicial beneficiosa. Las alternativas terapéuticas (Tabla VI) en estos casos pueden ser (1-4,6,8,11-13):

Ciclosporina. Es un anti-calcineurínico que inhibe la proliferación de linfocitos T alterando la transcripción de IL-2. A dosis de 5 - 6 mg/Kg/día ha sido utilizado como terapia de primera línea o de rescate en niños y adultos (14, 3D, 32). La ciclosporina no se ha comparado con el tratamiento convencional en estudios randomizados y no ha sido incorporada como tratamiento estándar de los pacientes con HAI. Puede producir efectos secundarios como insuficiencia renal, hipertensión arterial y a largo plazo predisposición al desarrollo de tumores.

Tacrolimus. Es un macrólido inhibidor de calcineurina con potentes efectos inmunosupresores. Se ha utilizado a la dosis de 4 mg dos veces al día en pequeños estudios abiertos, con una mejoría significativa de las transaminasas y de la actividad inflamatoria hepática. El tratamiento parece prevenir la progresión de la fibrosis hepática. El tacrolimus se usa como terapia empírica de rescate para los pacientes refractarios al tratamiento convencional. Tiene efectos secundarios como nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Micofenolato mofetil Es un éster profármaco del ácido micofenólico que inhibe la inosino monofosfato deshidrogenasa, limitando la síntesis de purinas, y la proliferación de linfocitos T. Se ha utilizado a la dosis de 1 gramo dos veces al día como terapia de rescate en cinco pequeños estudios clínicos con paciente que no toleraban la azatioprina o no respondieron al tratamiento convencional. La administración de micofenolato como monoterapia o en combinación con prednisona produjo remisión bioquímica e histológica de la HAI, con buena tolerancia aunque puede producir leucopenia y molestias gastrointestinales. El micofenolato mofetil debe estudiarse prospectivamente en estudios randomizado como una alternativa a la azatioprina en el tratamiento de la HAI. Una ventaja potencial de este fármaco respecto a la azatioprina es su independencia del metabolismo de la tiopurina metiltransferasa.

Budesonida Es un glucocorticoide de síntesis de segunda generación con un metabolismo rápido por el hígado y con menores efectos secundarios que los corticosteroides de primera generación. La dosis aconsejada es 3 mg tres veces al día. Los datos preliminares en la HAI leve sugieren que la budesonida es eficaz como tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados. Se está desarrollando un ensayo clínico europeo multicéntrico en pacientes "naïve" con enfermedad leve cuyos resultados todavía no se conocen. La budesonida no es eficaz como terapia de rescate en pacientes refractarios o dependientes de tratamiento con corticosteroides; además, produce los efectos adversos de los glucocorticoides en pacientes con cirrosis debido a que el metabolismo hepático del fármaco está reducido. La principal ventaja de la budesonida sobre la prednisona es la preservación de la densidad ósea en pacientes sin cirrosis.

6-mercaptopurina Es el metabolito activo de la azatioprina, antagonista de la purina, pero ambos fármacos no son equivalentes. La 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/Kg/día) se ha utilizado eficazmente como terapia de rescate en pacientes que no han respondido a la con azatioprina. Puede producir mielodepresión y su aclaramiento implica el metabolismo vía tiopurina metiltransferasa (TPMT).

Acido ursodesoxicólico Tiene acciones coleréticas, citoprotectoras e inmunomoduladoras que pueden beneficiar a los pacientes con HAI. Se indica a la dosis de 13-15 mg/Kg/día como adyuvante del tratamiento inmunosupresor convencional o como terapia de primera línea en pacientes con enfermedad hepática leve.

Rapamicina o sirolimus. Es eficaz para la HAI recurrente y para la HAI "de novo" que se desarrolla después del trasplante hepático.

Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que puede inducir la deplección de linfocitos B y que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes (3). La experiencia es escasa en la HAI, pero se ha documentado su eficacia en un paciente con HAI y púrpura trombocitopénica idiopática.

Otros fármacos y futuros tratamientos. Las experiencias clínicas con otros agentes con acción inmunosupresores como ciclofosfamida, metotrexato o deflazacort, e intervenciones que incluyen la administración de inmunoglobulinas intravenosas y leucocitoaféresis son anecdóticas debido a que únicamente se han ensayado en un número reducido de pacientes con fracaso terapéutico o intolerancia al tratamiento convencional.

Se están investigando otras opciones terapéuticas que fundamentalmente modulan la respuesta inmune como: 1) péptidos sintéticos que bloquean moléculas de la respuesta inmune; 2) manipulación de las citocinas mediante anticuerpos monoclonales o mediante la administración de IL -10; 3) vacunas terapéuticas de células T; y 4) terapia génica se estima que todavía queda mucho camino por recorrer antes de utilizar estos agentes terapéuticos.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es la última opción en alrededor del 10% de los pacientes con HAI que no responden al tratamiento médico. El trasplante está indicado en enfermos con cirrosis e insuficiencia hepática avanzada, cuando surgen las complicaciones de la hipertensión portal y si la HAI se presenta como una hepatitis fulminante. El pronóstico es muy favorable, con una supervivencia a los cinco años post trasplante próxima al 90% y una supervivencia a los diez años del 75% (1-3,9,10).

La tasa de recurrencia de la HAI es elevada (alrededor del 20-30%), especialmente en los enfermos que no reciben adecuada inmunosupresión. La recurrencia histológica puede preceder a los hallazgos clínicos y bioquímicos por lo que se recomienda un protocolo de biopsias hepáticas seriadas para la detección precoz de la recidiva de la HAI (3). En muchos casos la recurrencia de la HAI está relacionada con una inmunosupresión subóptima, por lo que una rápida remisión de la enfermedad se consigue con una correcta inmunosupresión. Los pacientes con trasplante hepático por HAI parecen tener mayor incidencia de rechazo agudo y crónico que los trasplantados por otras causas (1-3,9,10).

La HAI "de novo" se desarrolla en el 3-5% de los pacientes, tanto niños como adultos, trasplantados por enfermedades hepáticas no autoinmunes y puede conducir a la pérdida del injerto hepático si no se trata adecuadamente con corticosteroides. La rapamicina o sirolimus parecen eficaces para controlar la HAI post-trasplante (9,10).

## MANEJO TERAPÉUTICO EN SITUACIONES ESPECIALES

HAI y embarazo. La fertilidad de las mujeres con HAI parece estar reducida, pero en puede quedarse embarazadas y el curso el embarazo es impredecible. En esta circunstancia a veces se agrava la hepatopatía comportando un peligro para el feto, pero el riesgo disminuye si se alcanza un adecuado control de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor que deberá mantenerse durante todo el embarazo (14).

El embarazo es un estado natural de inmunodepresión y no es raro que las mujeres con HAI requieran menos dosis de tratamiento inmunosupresor durante el mismo; sin embargo, tienen riesgo elevado de reactivación en el post-parto que hay que vigilar. A pesar de que no se ha demostrado que la azatioprina sea teratogénica en humanos, se aconseja tratamiento con corticosteroides a la dosis mínima eficacia para evitar la actividad de la enfermedad. Es preciso evitar la lactancia materna porque tanto la azatioprina como los corticosteroides se excretan en la leche (14).

Síndromes de superposición (overlap) Los pacientes con síndromes de superposición u "overlap" presentan variantes de las principales enfermedades hepatobiliares autoinmunes con características bioquímicas, inmunológicas, histológicas y colangiográficas de HAI y de CBP o CEP. Generalmente la enfermedad muestra un curso progresivo hacia cirrosis hepática y fallo hepático sin el tratamiento adecuado. El síndrome de overlap HAI-CBP se ha documentado en casi el 10% de los adultos con HAI o CBP y el síndrome de "overlap" HAI-CEP se diagnostica en el 6-8% de niños, adolescentes y adultos jóvenes con HAI. Se han documentado casos aislados de síndromes de transición o transformación de CBP a HAI; HAI a CBP o HAI a CEP. El tratamiento empírico de estos síndromes de superposición ácido ursodesoxicólico y corticosteroides combinados o no con azatioprina (1-3,4).

HAI e infección por VHC. Los pacientes con el diagnóstico de HAI e infección por VHC deben recibir el tratamiento inmunosupresor convencional, ya que el interferón puede producir una exacerbación grave de la HAI o la precipitación de otras enfermedades autoinmunes. En algunos casos el ácido ursodesoxicólico o el micofenolato mofetil pueden ser eficaces (1-3).

HAI inducida por fármacos. Un pequeño porcentaje de pacientes distintos pueden desarrollar una hepatitis grave que se caracteriza por un infiltrado hepático linfocitario y la presencia de autoanticuerpos. Ciertos medicamentos como oxifenasetina, metildopa,

nitrofurantoina, diclofenaco, interferón, minociclina, atorvastatina y productos de herbolario inducen una lesión hepática similar a la HAI. En estos casos la actitud terapéutica es suspender el fármaco o producto de herbolario y administrar corticosteroides, con los que la hepatopatía suele alcanzar una remisión sostenida.

### MEDIDAS PREVENTIVAS Y TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN LA HAI

Es importante informar y educar al paciente. Debe entender que puede necesitar tratamiento inmunosupresor de por vida para controlar la enfermedad y que se deberá realizar seguimientos clínicos y analíticos periódicos de por vida. Al mismo tiempo, se debe insistir en que la mayoría van a tener buena calidad de vida y una expectativa de vida normal si siguen el tratamiento de forma rigurosa. Los pacientes deben tener hábitos de vida saludables con dieta adecuada y sin ganar peso, evitar los tóxicos como el tabaco y alcohol, y realizar ejercicio físico regular. Debido al riesgo de infecciones con el tratamiento inmunosupresor se deben investigar sobre todo la tuberculosis y la infección por VHB. Para la que se aplicará profilaxis si procede por riesgo de reactivaciones graves (1-3).

Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides deben realizarse seguimientos cada dos años de la densidad mineral ósea por densitometría y se les debe aportar calcio y vitamina D; si existe osteoporosis se valorará el tratamiento con bifosfonatos. Asimismo se realizarán controles de la tensión arterial, glucemia y examen de los ojos. Se deben investigar y tratar otras enfermedades que acompañan a la HAI o que pueden agravar la enfermedad hepática, como son la enfermedad celíaca, tiroiditis y colangitis esclerosante. Si los pacientes están en estadio de cirrosis hepática se recomendará seguimientos periódicos para diagnosticar varices esófago-gástricas y tratar con bloqueantes si éstas existen, así como cribado del desarrollo de hepatocarcinoma. Los pacientes que están sometidos a inmunosupresión prolongada tienen más riesgo de desarrollar neoplasias, por lo que se les debe recomendar la adhesión a protocolos de vigilancia del desarrollo de neoplasias. Se debe valorar también la necesidad de vacunarse contra los virus de las hepatitis A y B (1-3).

### BIBLIOGRAFIA

1. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1-16.
2. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl1): S132-44.
3. Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:202-14.
4. Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 311-20.
5. Alvarez 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. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12 Suppl): S630-2.
6. Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease *Semin Liver Dis* 2007; 27: 214-26.
7. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1005-12.
8. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, González T, López S, et al. Followup of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 635-9.
9. Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, Abdo A, Helmy A, Medhat Y, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007; 39: 1166-70.
10. Gautam M, Cheruvattah R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transplant* 2006; 12: 1813-24.
11. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3232-6.
12. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepato* 2007; 5: 799-802.
13. Santos ES, Arosemena LR, Raez LE, O'Brien C, Regev A. Successful treatment of autoimmune hepatitis and idiopathic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody, rituximab: case report and review of literature. *Liver int* 2006; 26: 625-9.
14. Uribe M, Chavez-Tapia NC, Mendez-Sanchez N. Pregnancy and autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2006; 5: 187-9.

**TABLA I. Objetivos del tratamiento en la HAI**

- A corto plazo
  - Remisión de la sintomatología clínica
  - Normalización bioquímica completa
  - Resolución histológica de la actividad necroinflamatoria
  - Prevención de reactivaciones de la enfermedad
- A largo plazo
  - Mejorar la calidad de vida
  - Demorar la necesidad de trasplante hepático
  - Prolongar la supervivencia

**TABLA II. Estadios clínicos de la HAI y situaciones especiales de tratamiento**

- Estadios clínicos
  - HAI asintomática
  - HAI sintomática
  - HAI en remisión
  - Reactivación durante el tratamiento
  - Cirrosis inactiva compensada
  - Cirrosis con actividad descompensada
  - Hepatitis fulminante
- Situaciones que precisan cuidado especial
  - Niños
  - Embarazo
  - Recidivas múltiples o resistencias a los corticoides
  - Coincidencia con hepatitis C
  - Variantes de HAI
    - \* Síndromes de superposición HAI-BP
    - \* Colangitis autoinmune
    - \* Síndromes de superposición HAI-CEP

**TABLA III. Indicaciones del tratamiento de la HAI\***

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS</b>	<b>NO INDICADO</b>
Comienzo agudo **	ALT $\leq$ 5 x vn con gl <2 x vn	ALT poco elevada
ALT > 5 – 10 x vn	Hepatitis de la interfase sin fibrosis (leve-moderada)	No síntomas
Histología con necrosis en puentes o multilobular	Ausencia de síntomas inflamatorios (solo astenia y artralgias)	Hepatitis de la interfase leve o hepatitis portal
Síntomas asociados con inflamación hepática o extrahepática		Cirrosis inactiva
		Cirrosis inactiva descompensada
		Comorbilidad susceptible de agravarse con el tratamiento

\*Todas las edades e igual en HAI tipo 1 y tipo 2

\*\* En IAHG considerar trasplante hepático

**TABLA IV. Recomendaciones de la AASLD para la pauta de inicio de la HAI en adultos**  
(Adaptado de Czaja AJ, Freese DK. Hepatology 2002; 36: 479.)

	Monoterapia	Tratamiento de combinación	
	Prednisona (mg por día)	Prednisona (mg por día)	Azatioprina (mg por día)
Semana	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 4	30	15	50
Mantenimiento	20-10	10	50
Razones para indicar monoterapia o tratamiento combinado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenia</li> <li>• Déficit de TPMT</li> <li>• Embarazo o mujeres jóvenes en edad fértil</li> <li>• Tratamiento de prueba para valorar diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausia o ancianos</li> <li>• Osteopenia</li> <li>• Síndrome dismetabólico (HTA, diabetes, obesidad)</li> <li>• Problemas psiquiátricos</li> <li>• Acné</li> </ul>	

**TABLA V. Factores implicados en peor respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional de la HAI**

Comienzo temprano en edad pediátrica

HAI tipo 2

- Cirrosis

- Variantes de la HAI (overlap) o coexistencia de HAI con otras comorbilidades (EHNA, VHC)

- Pacientes con HLA DR3 (genotipo HLA DRB1\* 0301)

- Mal cumplimiento terapéutico (niños, adolescentes y ancianos, principalmente)

**TABLA VI. Posibles aplicaciones clínicas de los tratamientos alternativos en HAI**

Situación clínica	Tratamientos posibles			
Enfermos naïve	Ciclosporina	Tacrolimus		
naïve graves (adultos)	(5-6 mg/Kg/día)	(4 mg/12 h)		
Enfermos naïve moderados (adulto)	Budesonida (3 mg/8 h)	Acido ursodesoxicólico (13-15 mg/Kg/día)		
Pacientes naïve en niños	Ciclosporina (5-6 mg/Kg/día)			
Fracaso del tratamiento	Mercaptopurina (1,5 mg/Kg/día)	Micofenolato mofetil (2 g/día)	Ciclosporina (5-6 mg/Kg/día)	Tacrolimus (4 mg/12 h)
Respuesta incompleta	Micofenolato mofetil (2 g/día)	Acido ursodesoxicólico (13-15 mg/Kg/día)		
Toxicidad farmacológica	Mercaptopurina (1,5 mg/Kg/día)	Ciclosporina (5-6 mg/Kg/día)	Micofenolato mofetil (2 g/día)	Acido ursodesoxicólico (13-15 mg/Kg/día)
Recidiva	Micofenolato mofetil (2 g/día)	Ciclosporina (5-6 mg/Kg/día)		

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

*Albert Parés*

*Unidad de Hepatología*

*Institut Clínic de Malalties Digestives*

*Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD*

*Universidad de Barcelona*

*Barcelona*

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica de supuesta patogenia autoinmune. La enfermedad es progresiva desde la lesión inicial a nivel de los conductos biliares hasta llegar a la cirrosis como consecuencia de la inflamación crónica y el desarrollo de fibrosis. El curso puede dividirse en tres períodos: una fase asintomática, probablemente de una duración superior a 20 años, una fase sintomática con una duración entre 5 y 10 años, en la cual el paciente permanece anictérico, o tiene ligera elevación de la bilirrubina, y en la que destaca la existencia de prurito y astenia, y finalmente una fase preterminal, de corta duración, caracterizada por intensa ictericia.

La etiología es desconocida pero la presencia de importantes alteraciones tanto de la inmunidad celular como humoral sugiere que tenga una patogenia autoinmune que se apoyaría en una predisposición genética. La CBP se ha descrito entre familiares y hay una cierta asociación con antígenos del sistema de histocompatibilidad. La frecuente asociación con otras enfermedades de carácter autoinmune y ciertas similitudes con la enfermedad crónica del injerto contra el huésped también se han utilizado para sustentar la patogenia autoinmune.

### **Sintomatología**

La enfermedad afecta sobre todo a mujeres de 35-60 años de edad y con una proporción de mujeres/varones de 9:1. El inicio es variable y la mayoría de casos se descubren casualmente por el hallazgo, en un examen médico sistemático, de un aumento de la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Menos frecuentemente el comienzo es insidioso, similar al de otras enfermedades crónicas del hígado. En ciertos pacientes la clínica inicial remeda a la de la hepatitis autoinmune, y en otros a la de la cirrosis hepática de otra etiología. En ocasiones, la enfermedad se pone de manifiesto por prurito e ictericia en el embarazo o tras la ingesta de anovulatorios.

El síntoma inicial más característico es el prurito, que puede preceder a la aparición de la ictericia en meses o incluso años. Inicialmente suele localizarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, para extenderse luego por todo el cuerpo. Cuando el prurito es intenso aparecen lesiones por rascado y un aumento de la pigmentación cutánea en las zonas accesibles. La ictericia suele estar ausente en las fases iniciales y en algunos casos falta durante años. Cuando hay una colestasis muy intensa y duradera pueden aparecer xantomas y xantelasmas.

La exploración puede ser normal en las fases iniciales de la enfermedad. En caso contrario puede detectarse una hepatomegalia y esplenomegalia. Puede haber esteatorrea, incluso en ausencia de ictericia, aunque este trastorno solo se observa en los casos con colestasis muy intensa y alargada, y suele acompañarse de pérdida de peso. En las fases avanzadas hay signos de hipertensión portal y se detecta ascitis, y episodios de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. De hecho la ascitis, los edemas y la encefalopatía hepática sólo aparecen en los últimos estadios de la enfermedad, cuando la cirrosis ya está establecida. También se ha descrito hipertensión portal presinusoidal en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad.

### **Exámenes de laboratorio**

Las alteraciones bioquímicas más comunes de la cirrosis biliar primaria corresponden a una colestasis. Hay un aumento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, gamma-glutamiltanspeptidasa, lípidos totales, colesterol y ácidos biliares. No hay correlación entre los valores de bilirrubina y de fosfatasa alcalina. Existe además hipergammaglobulinemia, una discreta elevación de las transaminasas y una velocidad de sedimentación globular acelerada. En el 75% de los casos, la hipergammaglobulinemia es consecuencia de un aumento de la IgM. La IgG suele estar también aumentada, mientras que la IgA permanece normal.

Para el diagnóstico es esencial la determinación de los anticuerpos antimitocondriales (AMA), dirigidos frente al complejo de la piruvatoquinasa mitocondrial (fracción M2). Éstos se encuentran en el 90-95% de los casos y son patognomónicos de la enfermedad. Además de los anticuerpos antimitocondriales, se pueden encontrar anticuerpos antinucleares, antitiroideos y antimúsculo liso. Los anticuerpos antinucleares con patrón en anillo y con punteado nuclear múltiple son específicos de la enfermedad y se detectan en aproximadamente un tercio de los pacientes.



### **Biopsia hepática y elastografía de transición**

La biopsia hepática ha sido el procedimiento imprescindible para realizar el diagnóstico de la enfermedad, pues demuestra el patrón típico de colangitis crónica destructiva no supurativa, o bien cambios compatibles con la enfermedad.

Clásicamente la CBP se divide en cuatro estadios, desde el estadio I caracterizado por una lesión portal, hasta el estadio IV, caracterizado por una cirrosis con nódulos de regeneración. Los estadios intermedios II y III se caracterizan por una lesión periportal y fibrosis septal, respectivamente. Aunque los cuatro estadios están muy bien caracterizados y son secuenciales, se han descrito algunos pacientes en quienes predomina la lesión ductular y hay una intensa colestasis desproporcionada en relación al estadio histológico con niveles de bilirrubina muy elevados, y escasa o nula fibrosis en el examen histológico.

En la actualidad se considera que la biopsia hepática no es estrictamente necesaria para realizar el diagnóstico, y se acepta que una clínica compatible junto con la existencia de una bioquímica de colestasis y concretamente de la presencia de AMA es suficiente para el diagnóstico de la CBP.

La elastografía de transición o fibroscan es un procedimiento de reciente aparición en hepatología que permite detectar, con una elevada sensibilidad y especificidad, el grado de fibrosis hepática.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico debe sospecharse ante cualquier paciente de mediana edad, en especial una mujer, que presente prurito, con ictericia o sin ella. El aumento de la fosfatasa alcalina y de la IgM, la presencia de anticuerpos antimitocondriales y una histología hepática sugestiva establecen el diagnóstico con plena seguridad. Sin embargo, en algunos casos con clínica escasa o con anticuerpos antimitocondriales negativos, es obligado descartar la existencia de otros procesos.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con una *colestasis obstructiva extrahepática*. La ecografía es el elemento fundamental para el diagnóstico ya que pone en evidencia la ausencia de dilatación de las vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas. Si el estudio ecográfico no es definitivo, se aconseja realizar una colangiografía, que en caso de cirrosis biliar primaria demuestran una vía biliar principal permeable y unos conductos biliares intrahepáticos de calibre irregular y de trayecto tortuoso. La colangiografía retrógrada endoscópica es un procedimiento a considerar si no hay datos definitivos de la colangiografía.

En los pacientes con colestasis crónica con anticuerpos antimitocondriales negativos debe establecerse el diagnóstico diferencial con la *colangitis esclerosante primaria* y con algunas formas colestásicas de hepatitis autoinmune (tabla 1). Otras enfermedades son la sarcoidosis, y la ductopenia idiopática del adulto. Aunque sigue siendo un tema de debate, los pacientes con clínica e histología de CBP pero sin anticuerpos antimitocondriales se les ha calificado como si presentaran otra enfermedad, denominada colangitis autoinmune. La inexistencia de diferencias clínicas, bioquímicas, evolutivas y pronósticas entre estos pacientes AMA negativo y los AMA positivo, implican que se trata de una misma enfermedad, pero con la imposibilidad de detectar AMA.

### **Tratamiento específico**

#### **1. Acido ursodesoxicólico**

El tratamiento específico consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 14-16 mg/kg peso. Tiene efectos favorables sobre la bioquímica hepática impide la progresión histológica de la enfermedad y alarga la supervivencia. Hay un descenso significativo de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyltransferasa, colesterol e IgM. El efecto sobre los síntomas, particularmente la mejoría del prurito o evitar la aparición de manifestaciones propias de hipertensión portal no es tan constante. Hay un entecimiento de la progresión del estadio histológico y mejoría de la necrosis paracelular periférica, inflamación portal y necrosis lobulillar (figura 1). El tratamiento con AUDC tiene menor eficacia en pacientes con enfermedad más avanzada, con niveles elevados de bilirrubina, y con signos de insuficiencia hepática.

Estudios recientes de seguimiento a muy largo plazo de pacientes con CBP tratados con AUDC demuestran una clara eficacia sobre la supervivencia cuando se compara con la de la población general de la misma edad y sexo. En uno de estos estudios se demuestra que los pacientes con una respuesta bioquímica excelente al tratamiento, evidenciada por una normalización o una disminución del 40% de la fosfatasa alcalina al cabo de un año de tratamiento, tienen una probabilidad de supervivencia comparable a la de la población general (figura 2). Por otra parte, se constata que los pacientes con respuesta parcial tienen una probabilidad de supervivencia superior a la estimada por el índice pronóstico de la Clínica Mayo, aunque inferior a la población general.

No existen recomendaciones específicas sobre la utilización de AUDC en pacientes embarazadas, aunque no se han descrito efectos adversos ni acción teratogena en recién nacidos de madres con enfermedades colestásicas crónicas que tomaron AUDC durante el embarazo.

## 2. Tratamientos combinados y nuevos fármacos

Se han publicado ensayos que han evaluado la combinación de AUDC con metotrexato, colchicina o prednisona. Ninguno ha mostrado mayor eficacia que el AUDC solo, aunque el tamaño de la muestra de estos estudios es muy pequeño para poder concluir debidamente sobre la eficacia de la combinación.

En dos ensayos publicados hace años se demostró que la administración de corticosteroides tenía efectos favorables sobre variables clínicas y bioquímicas en los pacientes con CBP. Sin embargo, el principal problema de los corticosteroides es la propensión a inducir osteoporosis. Por este motivo, se ha propuesto la administración de budesonida, agente que supuestamente tendría menos efectos secundarios. Así, se ha señalado que el tratamiento combinado de budesonida y AUDC puede ser eficaz.

El metotrexato es otro fármaco con una ocasional utilidad en la CBP, ya que administrado a dosis de 15 mg/semana durante un año se asocia a una mejoría de las manifestaciones clínicas, de las alteraciones bioquímicas y de la inflamación hepática. Sin embargo los efectos a largo plazo son poco claros debido a la potencialidad de efectos secundarios graves como la mielosupresión, la toxicidad hepática y la neumopatía intersticial. Los resultados de la colchicina en la CBP son poco claros, si bien se ha demostrado un cierto efecto sobre el prurito y una mejoría de las alteraciones histológicas. Un meta-análisis ha sugerido que la administración de colchicina reduce la incidencia de complicaciones importantes y retrasa la necesidad de trasplante hepático. Los estudios controlados descartaron la eficacia de la d-penicilamina, azatioprina y ciclosporina, si bien alguno de estos agentes tiene efectos marginales. Existen datos puntuales sobre el efecto del tamoxifeno en la CBP. Basados en la posible etiología viral se ha evaluado la administración de diferentes antivirales tales como el Combivir (Lamivudina/zidovudina) sólo o combinado con Kaletra (lopinavir/ritonavir) en estudios piloto de pacientes con CBP. Se ha constatado una mejoría progresiva de la histología hepática con reducción de la colangitis e inflamación portal, pero el tratamiento antiviral único es insuficiente para producir una mejoría clínica de la enfermedad. También se ha probado la eficacia del micofenolato mofetilo (1-3 g/d durante 1 año) sin resultados concluyentes, y con una elevada proporción de efectos secundarios. Tampoco han mostrado eficacia otros fármacos como la silimarina o talidomida y existen escasos o inciertos resultados con bezafibrato y sulindac.

## 3. Trasplante

El trasplante es un procedimiento seguro y eficaz en los casos con enfermedad avanzada, cuando hay una desnutrición intratable o en los casos con prurito pertinaz o osteoporosis, o bien cuando se llega a niveles de bilirrubina superior a 6 mg/dl. Otros factores que deben tenerse en cuenta para el trasplante son la presencia de ascitis, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

La supervivencia de los pacientes con CBP tras el trasplante es muy buena, y más del 80% de los casos se reincorporan a sus actividades sociolaborales.

## 4. Tratamiento del prurito

En la tabla 3 se resumen los tratamientos utilizados. La colestiramina es una resina que liga las sales biliares y otras sustancias en la luz intestinal, bloqueando su absorción. Se suele prescribir a una dosis inicial de 4 g/día, para aumentarla, según la respuesta, hasta 16 g/día. El fármaco suele ser efectivo a partir del tercer día del inicio del tratamiento. Se recomienda un intervalo de al menos 4 horas entre la ingesta de colestiramina y de cualquier otro fármaco que también pueda ser captado por la resina.

La rifampicina es un antibiótico que mejora el prurito de la colestasis. Es mucho más eficaz que el fenobarbital en los pacientes con CBP y puede administrarse durante períodos prolongados a dosis de 10 mg/kg/d, aunque dosis menores, de 300 mg/d pueden ser suficientes. Como existe un riesgo potencial de hepatotoxicidad se recomienda un control periódico de las transaminasas. El fenobarbital también es eficaz, aunque de forma muy variable en los pacientes con CBP.

La naltrexona, a dosis de 50 mg/día, tiene unos resultados variables y también mejora los síntomas de depresión frecuentes en la CBP. Recientemente se ha publicado los resultados del tratamiento con sertralina que mejora el prurito a una dosis de 75-100 mg/d. Sin embargo, la desaparición total del prurito no se observó en ningún paciente. En casos de prurito refractario se ha mostrado eficaz la diálisis con albúmina.

## 5. Profilaxis y tratamiento de la osteopenia

Para prevenir la osteopenia se prescriben suplementos orales de calcio (1000-1500 mg/día) y de vitamina D (una ampolla bebible cada 3-4 semanas, 266 µg), dependiendo de la magnitud de la colestasis. Asimismo se ha demostrado la eficacia de diferentes fármacos estimuladores de la formación ósea como el fluroruro sódico y de fármacos antiresortivos como los estrógenos, calcitonina y bisfosfonatos. Estos últimos, especialmente el alendronato, administrado de forma diaria o semanal, aumentan la masa ósea al cabo de dos años de tratamiento. Sin embargo, debido al reducido número de pacientes incluidos en los ensayos, no se ha podido demostrar un efecto de estos fármacos en reducir la incidencia de fracturas.

## 6. Tratamiento de las consecuencias de la malabsorción intestinal.

En la actualidad, la mayoría de pacientes con CBP tienen una colestasis poco importante y los niveles de vitaminas liposolubles son normales, por lo cual no requieren suplementos vitamínicos. Sin embargo, en los casos de colestasis intensa y prolongada hay una malabsorción intestinal que se puede manifestar deficiencias de vitaminas liposolubles. En estos casos se aconseja prescribir 266 µg de 25 hidroxicolecalciferol cada una o dos semanas. También deben prescribirse suplementos de calcio, tales como 3 g/d de gluconato cálcico, que representa 1500 mg de calcio elemento. Se recomienda la administración de 50000 UI de vitamina A cada 15 días para evitar una hemeralopia, y también vitamina K por vía intramuscular (10 mg/semana) cuando hay una disminución de la tasa de protrombina. Se aconseja suplementar con 200 mg/d de vitamina E. Cuando hay una notable desnutrición se pueden recomendar triglicéridos de cadena media.

### **Bibliografía.-**

- Bachs L, Parés, Elena M, Piera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2077- 2080.
- Bergasa N. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005;43:1078-1088.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237-67.
- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;352:1261-73.
- Ludwig J, Dickson ER, MacDonald GSA. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1978; 379:103-112.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
- Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Caballería L, Mas A, Torras A, et al. Molecular adsorbent recirculating system: A new procedure for relieving intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-10.
- Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: Pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-24 .
- Parés A, Rodés J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:779-94.
- Rigopoulou EI, Davies ET, Parés A, Zachou A, Liaskos C, Bogdanos D, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:528-32.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la cirrosis biliar primaria

	Cirrosis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria	Hepatitis autoinmune colestásica
Infancia	no	si	si
% mujeres	95	40	60
Asociación HLA B8,DR3	+	+	+++
Colitis ulcerosa/ E. Crohn	-/+	+++	-/+
Autoanticuerpo	AMA	(ANCA)	ANA/LKM

Tabla 2. Suplementos nutricionales y vitamínicos en la cirrosis biliar primaria

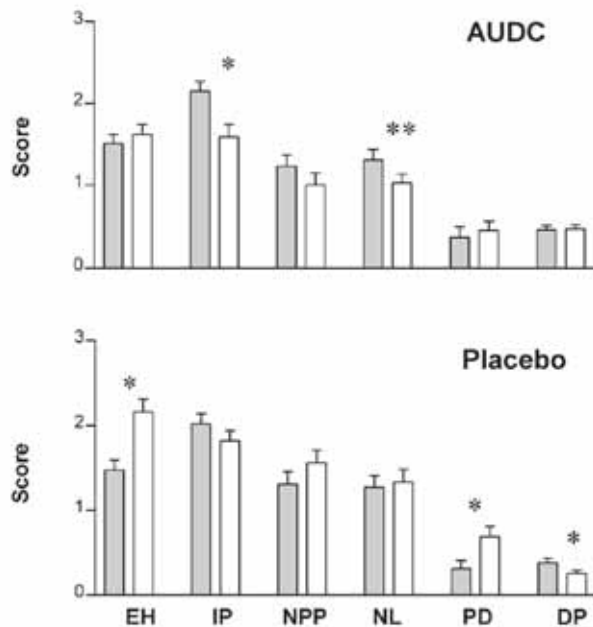
Suplemento	Dosis	Comentarios
Calcio	1500 mg/d	Colestasis intensa y/o prevención osteopenia.
25-hidroxivitamina D	266 ug/2 semanas	Colestasis intensa y/o prevención osteopenia.
Vitamina A	50000 ui/ 2 semanas	Colestasis intensa
Vitamina E	200 mg/d	Colestasis intensa
Vitamina K	10 mg/1-2 semanas	Colestasis intensa
Triglicéridos de cadena media	1-2 cucharadas soperas/dia	En colestasis muy intensa y con desnutrición

Tabla 3. Tratamiento del prurito en la cirrosis biliar primaria

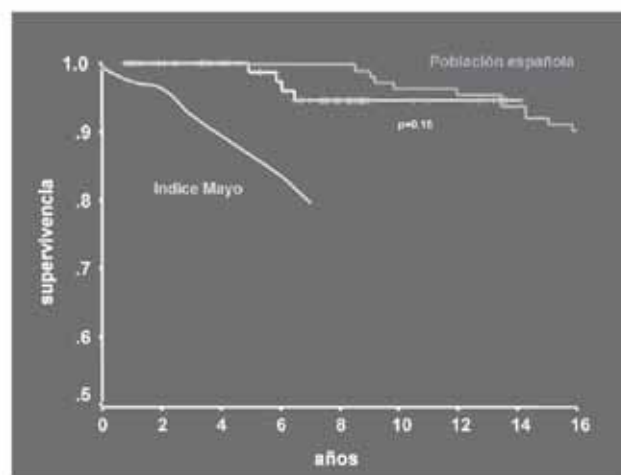
<b>Fármaco/ Procedimiento</b>	<b>dosis</b>	<b>comentarios</b>
Resin- colestiramina	Inicio 4 g/d. aumentar hasta 16 g/d	En ayunas y no coincidir con AUDC u otros fármacos. Produce estreñimiento.
Colestipol	15-30 g/d	
Rifampicina	300-600 mg/d	Monitorizar hepatitis tóxica
Naltrexona	25-50 mg/d	Efectos neurológicos indeseables frecuentes y eficacia incierta.
Fenobarbital	Inicio 3 mg/kg/d 50-100 mg/d	Efecto pequeño. Induce el sueño y se aconseja antes de dormir.
Hidroxicina	25 mg/d	Efecto incierto. Induce el sueño
MARS	2 sesiones	Reduce el prurito con duración variable.
Sertralina	75-100 mg/d	Resultados variables.

**Figura 1.** Cambios histológicos de los pacientes con cirrosis biliar primaria que recibieron ácido ursodesoxicólico o placebo.

E: Estadio ; IP: inflamación portal; NPP: necrosis parcelar periférica; NL: necrosis lobulillar; PD: proliferación ductular; COL: colestasis . \* p<0.05; \*\* p<0.06



**Figura 2.** Probabilidad de supervivencia de los pacientes con cirrosis biliar primaria y buena respuesta bioquímica al año de tratamiento con ácido ursodesoxicólico. No hay diferencias significativas en comparación a la supervivencia estimada en la población general de la misma edad y sexo.



**Figura 3** Pauta terapéutica de las complicaciones de la cirrosis biliar primaria.

	1ª línea	2ª línea	3ª línea	no respuesta
<b>Prurito</b>	Resinas	Rifampicina	Naltrexona	Diálisis albúmina
<b>Osteoporosis</b>	Ca + Vitamina D <small>Se puede utilizar THS</small>	Alendronato		
<b>Malabsorción</b>	Ca + Vitamina D	Vitamina A* Vitamina E* Vitamina K*		* Dependiendo de la intensidad de la colestasis

## MÉTODOS DE EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Ángeles Pérez Pastor, Lourdes Grande, Manuel Romero Gómez.

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y ciberhd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

### INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, tanto por las serias manifestaciones clínicas, como por las necesidades terapéuticas e implicaciones pronósticas.

La EH puede definirse como un complejo síndrome neuro-psiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática después de la exclusión de otras enfermedades cerebrales. Se caracteriza por una disminución del nivel de consciencia, alteraciones del intelecto y cambios en la personalidad de los pacientes.

Se clasifica en tipo A asociada a insuficiencia hepática aguda, tipo B asociada a la existencia de comunicaciones portosistémicas sin enfermedad hepática intrínseca y tipo C asociada a cirrosis e hipertensión portal/comunicaciones portosistémicas. Respecto a su presentación se diferencia en *EH episódica* en relación con factores precipitantes o espontánea, *EH persistente* subdividida a su vez en leve (EH grado I), grave (EH II-IV) o dependiente del tratamiento (se desarrolla precozmente tras la supresión del mismo) y en *EH mínima* como primera manifestación de la EH.

### FISIOPATOLOGIA

El principal mecanismo fisiopatológico de la EH es la derivación de sangre del sistema porta a la circulación sistémica, exponiendo al Sistema Nervioso Central (SNC) a sustancias no depuradas por el hígado, como el amonio, manganeso y las benzodiazepinas endógenas. La principal diana cerebral de estas sustancias son los astrocitos, cuya neurotransmisión se altera dando lugar a las manifestaciones clínicas.

La **hiperamoniemia** en estos pacientes parece deberse a los siguientes factores: aumento de la actividad glutaminasa del enterocito y el riñón que incrementarían la concentración de amonio en territorio portal y circulación sistémica respectivamente, la capacidad disminuida del hígado en la detoxificación del mismo y la disminución de su eliminación por parte del riñón y los músculos. El amonio llega a la barrera hematoencefálica e interfiere con el metabolismo energético produciendo glutamina y altera el transporte de aminoácidos a través de la misma (aumentando aún más la concentración de glutamina). Así mismo altera la transmisión neuronal y potencia la síntesis de óxido nítrico.

El **manganeso** se encuentra aumentado por la existencia de comunicaciones portosistémicas y por el deterioro de la función hepática. Además en uno de los principales cofactores para enzimas como la glutamin-sintetasa que es esencial para la detoxificación del amonio. No está relacionado con las manifestaciones clínicas directamente pero sí con los efectos extrapiramidales que presentan algunos pacientes.

Las **benzodiazepinas** al unirse al receptor GABA producen efectos sedantes. Estas sustancias están elevadas por un aumento de la síntesis cerebral, favorecida por precursores de la flora intestinal.

Los factores que desencadenan el desarrollo de los mecanismos fisiopatológicos expuestos anteriormente y por tanto de EH son los siguientes: infecciones, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, alcalosis metabólica, hipopotasemia, deshidratación, tratamiento diurético, uso de psicofármacos o antihistamínicos, estreñimiento, exceso de proteínas en la dieta, disfunción hepática aguda (hepatitis aguda alcohólica, tóxica o viral) y derivación portosistémica quirúrgica o espontánea.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se ha comentado anteriormente la EHM es la primera manifestación de la EH. Los pacientes presentan una exploración de las funciones superiores y de la esfera neuropsiquiátrica normal, pero existen otras alteraciones que se pueden evaluar con pruebas diagnósticas que se expondrán posteriormente. Su presencia conlleva un deterioro de la calidad de vida y provoca una alteración en distintas esferas de la vida cotidiana como la gestión del hogar, tiempo libre, vida laboral, capacidad de conducción... Sin embargo en ocasiones también pueden aparecer alteraciones de la conducta y trastornos del humor. De forma típica en la EH manifiesta aparecen manifestaciones neuromusculares como el temblor aleteante (asterixis o flapping), que puede progresar hacia hipertonía, ataxia o hiperreflexia. También se afectan la personalidad, el habla y la capacidad intelectual. En un principio el nivel de consciencia se altera apareciendo hipersomnia e inversión del ciclo vigilia-sueño, que evoluciona hacia apatía, somnolencia, obnubilación, delirio y coma. En relación a la personalidad, el paciente se encuentra irritable pero posteriormente se muestra bradipsíquico. El habla se enlentece y en la conversación es perseverante y presenta apraxia construccional. Así mismo los pacientes emiten en el aliento un olor característico que se conoce como fotor hepático. Todas estas manifestaciones se reflejan en una escala que nos sirve para valorar el grado de EH en función de qué síntomas estén presentes (tabla 1)



Grado	Síntomas
0	No alteración en el grado de conciencia, función intelectual, personalidad y conducta.
1	Disminución leve del grado de conciencia, euforia o ansiedad.
2	Letargia, desorientación, cambios de personalidad, conducta inapropiada.
3	Estupor, confusión, respuesta a estímulos dolorosos.
4	Coma, ausencia de respuesta a estímulos dolorosos.

Tabla 1.

También pueden aparecer otros síntomas menos frecuentes como: mielopatía hepática (paraparesia espástica progresiva, hiperreflexia, reflejo cutáneo-plantar extensor, dificultades en la deambulación, sensibilidad preservada), síntomas parkinsonianos (distonias, síndrome rígido-acinético, temblores, trastornos de la marcha), convulsiones...

## DIAGNÓSTICO

En el caso de que aparezcan las manifestaciones clínicas típicas de EH (tabla 1) en un paciente con cirrosis hepática el diagnóstico es sencillo y es por lo tanto clínico, suele tratarse de un episodio de EH *episódica*. No existe ninguna alteración patognomónica de esta entidad y por tanto debe realizarse un diagnóstico de exclusión.

En caso de focalidad neurológica se deben excluir otras causas de encefalopatía, entre las que se encuentran las alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones del sistema nervioso o accidentes cerebrovasculares.

En el diagnóstico de la *EH persistente* es utilizado clásicamente el índice de encefalopatía portosistémica (EPS) que combina el estado mental, con niveles arteriales de amonio, grado de asterixis, electroencefalograma (EEG) y el test conexión numérica (TCN). En la *EH episódica* el índice de EPS no ha demostrado ser superior a la exploración clínica limitándose más su uso a la *EH persistente*, teniendo en cuenta que el uso de unidades para el EEG, el estado mental y el TCN son arbitrarios, no se valora la edad ni el nivel educacional en el TCN.

Una vez hecho el diagnóstico y comenzado el tratamiento, si se elimina el factor precipitante, suelen revertir las alteraciones. Pero el desarrollo de EH condiciona un mal pronóstico a la enfermedad, la supervivencia es del 25% a los 3 años. Por tanto, un reconocimiento precoz de alteraciones neuropsicológicas que puedan predecir el desarrollo de esta complicación es fundamental en el manejo del paciente cirrótico, para lo que es preciso investigar la presencia de encefalopatía hepática mínima en primer lugar.

La encefalopatía hepática mínima (EHM) se sitúa entre el grado 0 y 1 de encefalopatía, se define como una situación en la que los pacientes con cirrosis hepática compensada muestran un número cuantificable de defectos neurofisiológicos, a pesar de un estado mental y neurológico normal en la exploración clínica rutinaria.

Los diagnósticos más utilizados son combinaciones de test psicométricos asociados o no a test neuropsicológicos, como el EEG o potenciales evocados, no existiendo un "goldstandard".

Los **test psicométricos** aunque en parte subjetivos, son uno de los métodos más usados y se considera que son suficientes para el cribado de EHM. Evalúan la actividad motora fina y la atención. En total se trata de 5 test: TCN-A, TCN-B, CN, test de la línea quebrada y la serie de puntos, denominados en conjunto "Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)". Se realizan con papel y lápiz en un tiempo limitado y corto. En el test de la clave numérica se adjudica un símbolo a los números del 1 al 9, el paciente debe repetir esos símbolos en una serie de números colocados de forma aleatoria. El test de conexión numérica tipo A consiste en relacionar 25 números de forma correlativa, el test de conexión numérica tipo B intercala números con letras del alfabeto. En el test de puntos seriados hay que colocar un punto en el centro de círculos alineados, lo más centrado y lo más rápidamente posible. El test de la línea quebrada consiste en dibujar una línea en varias direcciones entre otras dos previamente dibujadas. La Red Temática de Encefalopatía ha realizado una validación de estos test en la población española, con la publicación de las tablas de normalidad, que están disponibles de forma gratuita en <http://www.redeh.org>. Si la puntuación obtenida es menor o igual a -4 existe EHM.

El uso de **técnicas neurofisiológicas** aporta una cierta objetividad aunque es presentan problemas metodológicos, son poco accesibles, requieren aparataje sofisticado y análisis especializado, presentando además menor sensibilidad diagnóstica que los tests psicométricos.

El estudio de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) permite diagnosticar correctamente la presencia de EHM comparado con los test psicométricos y predice el desarrollo de EH. El test consiste en colocar en el campo visual del paciente una luz que parpadea a una elevada frecuencia de manera que se ve un foco de luz constante. De forma progresiva disminuye la frecuencia de parpadeo, con lo que la luz pasa a apreciarse como una luz intermitente. El sujeto que realiza el test debe identificar el momento en el que la luz pasa de ser continua a intermitente. La disminución de la atención que caracteriza a la encefalopatía hepática mínima provoca una disminución de la FCP; la progresión de la encefalopatía se asocia a una disminución de la FCP. Se considera que existe EHM cuando la FCP es inferior a 38 Hz. Su principal limitación la existencia de problemas de visión. Como ventaja no está influenciada por la edad o el nivel cultural del paciente.

Los potenciales evocados (PE) son señales eléctricas registradas por electrodos extracelulares generadas tras la estimulación adecuada de tejidos excitables. Existen tres tipos, potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tronco (BAEP) y potenciales evocados somatosensitivos (PES), además de un modo endógeno que permite la detección de potenciales retardados (onda P300) auditivos y visuales. Los potenciales evocados somatosensoriales y potenciales endógenos (P300) parecen ser las pruebas más objetivas para el diagnóstico de EHM.

Las técnicas de neuroimagen pueden tener una significativa contribución en el diagnóstico, evaluación y manejo de pacientes con EH. La resonancia magnética cerebral (RM) en pacientes con cirrosis hepática sin evidencia clínica de EH, muestra una señal hiperintensa bilateral y simétrica a nivel de los ganglios basales en las imágenes potenciadas en T1, oscilando su prevalencia entre el 52 –100%. Podría ser un marcador morfológico de la EH, siendo su explicación más probable el depósito anormal de manganeso, siempre que los test psicométricos estuviesen alterados. Su detección en ausencia de otros trastornos indicaría la existencia de EH mínima. La Resonancia magnética espectroscópica (RMs) permite detectar la concentración cerebral de ciertos metabolitos que pueden estar implicados en la alteración de la neurotransmisión que acontece en la encefalopatía hepática. De momento su utilidad radica en la mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos. Existen dos subtipos: el realizado con fósforo- 31 (RMs-<sup>31</sup>P) y aquel en el que se usa hidrógeno-1 (RMs-<sup>1</sup>H). En éste último las alteraciones más frecuentemente detectadas en pacientes con EHM o EH, son niveles elevados de glutamina (o cociente glutamina/glutamato(Glx)).

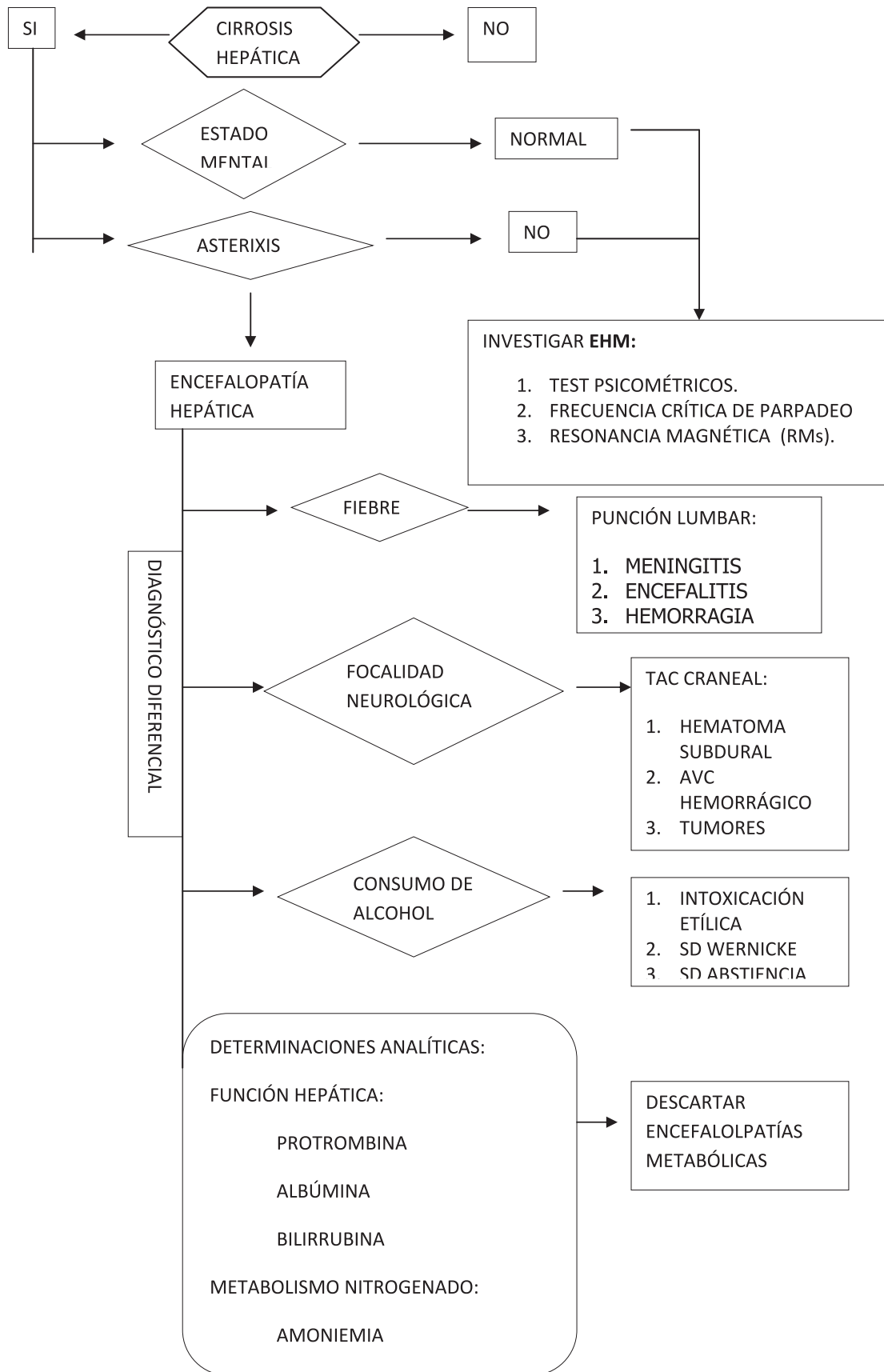
La Tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT) es un buen método para medir el flujo sanguíneo a nivel de las diferentes áreas cerebrales. Consiste en administrar al paciente una sustancia intravenosa marcada con Tc99 y posteriormente captar la radioactividad cerebral emitida. En los pacientes con EH se ha descrito un descenso del flujo frontoparietal bilateral y en ganglios basales comparado con sujetos sanos. Son muy pocos los estudios realizados hasta la fecha utilizando esta técnica, debido sobre todo a su escasa accesibilidad y alto costo.

Prueba de sobrecarga oral de glutamina se desarrolló para el estudio del metabolismo del amonio en los pacientes con cirrosis hepática y test psicométricos alterados. Consiste en la administración de 10 gr de L-glutamina disueltos en 100 mL de agua en ayunas y en la medición de la amoniemia basal y a los 60 minutos de la ingesta. En los pacientes con cirrosis se objetiva un aumento del amonio que no se observa en los controles sanos. Esta prueba es segura y no se ha relacionado con la aparición de complicaciones de la EH. Así se seleccionarían dentro de los pacientes con test psicométricos alterados a los que tienen mayor riesgo de desarrollar EH a corto plazo.

En pacientes con disfunción hepática ( 6 puntos en el estadiaje de Child-Pugh) y con varices esófago-gástricas de mediano o gran tamaño, se debe investigar la existencia de encefalopatía hepática mínima mediante el empleo de tests psicométricos, así como el metabolismo del amonio.

<b>Método</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
Valoración neuropsicológica	- Valora bien las consecuencias en la vida cotidiana	- Subjetiva - Precisa evaluador experto - Precisa tiempo prolongado
Baterías psicométricas (PHES)	- Aplicables por personal entrenado - Permite homogeneizar resultados entre distintos centros	- Arbitrarias - Escasos estudios de validación - Efecto de aprendizaje en pruebas repetidas
Pruebas computarizadas (FCP)	- Fáciles de emplear	- Escasos estudios - Incertidumbre en torno a los resultados
Pruebas neurofisiológicas (EEG, potenciales evocados)	- Pruebas objetivas - Apropriadadas para estudios repetidos	- Necesidad de equipo y personal especializado - Escasa información sobre el significado de las alteraciones

Protocolo diagnóstico de encefalopatía hepática.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Santiago J. Muñoz. "Hepatic Encephalopathy". The Medical Clinics of North America. 92 (2008) 795–812
2. L. Grande, E. Hoyas, D. García, M. Jover, A. Pérez, M. Romero- Gómez. "Encefalopatía Hepática". Revista Andaluza de Patología Digestiva 2009; 32 (2)
3. Cordoba J. "Hepatic Encephalopathy". Semin Liver Dis 2008 Feb; 28 (1):70-80
4. Romero M. "Critical Ficker Frecuenc: It's time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy" J Hepatology 2007 Jul; 47 (1):67-73
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT et al. Hepatic encephalopathy- Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002; 35(3): 716-721.
6. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, de Teran LC, Corpas R, Camacho I, Bautista JD. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. J Hepatol 2004;41:49-54.
7. Romero-Gómez M, Boza F, García Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical Hepatic Encephalopathy Predicts The Development Of Overt Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96: 2718-23.
8. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavia M, Company L, Poveda MJ, Felipo V: En nombre de la Red Nacional de investigación de Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for phycometric test used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. Med Clin(Barc) 2006; 127:246-9.
9. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2004; 39:939-43.

## TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Manuel Romero Gómez, Ángeles Pérez Pastor, Reyes Aparcero, Lourdes Grande.  
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y Cíberhd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

### INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, con gran impacto social, deteriora la calidad de vida y se considera un signo de enfermedad hepática avanzada y por tanto, una indicación clínica para la evaluación de trasplante hepático. La EH puede definirse como un complejo síndrome neuro-psiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática después de la exclusión de otras enfermedades cerebrales. La encefalopatía hepática se ha clasificado en tres tipos: tipo A asociada a insuficiencia hepática aguda, tipo B asociada a la existencia de comunicaciones portosistémica sin enfermedad hepática intrínseca y tipo C asociada a cirrosis, que según la forma de presentación se diferencia en *EH episódica* en relación con factores precipitantes o espontánea, *EH persistente* subdividida a su vez en leve (EH grado I), grave (EH II-IV) o dependiente del tratamiento (se desarrolla precozmente tras la supresión del mismo) y en *EH mínima* como primera manifestación de la EH. El diagnóstico diferencial en práctica clínica suele ser fácil cuando un paciente cirrótico desarrolla trastorno de la conducta o desorientación temporo-espacial o coma. Las opciones terapéuticas derivadas de la fisiopatología de la EH deben enfocarse a conseguir disminuir la producción de amonio, aumentar su eliminación, mejorar la situación hemodinámica sistémica y evitar el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica<sup>2,3</sup>. La hiperamoniemia deriva de la deamidación de la glutamina en intestino delgado, la producción de amonio por las bacterias colónicas y la producción renal de amonio, estrechamente regulada por la hemodinámica sistémica. La glutaminasa activada por fosfato (phosphate-activated glutaminase-PAG) cataliza la hidrólisis de la glutamina (Gln) para dar glutamato (Glu), energía, síntesis de nucleótidos y amonio. La mayor actividad glutaminasa PAG se encuentra en el intestino delgado (80%)<sup>4</sup>, mientras que en el colon se detecta un 15% de la total actividad PAG). La utilización de inhibidores de glutaminasa (neomicina), la eliminación de la flora amoniagénica (antibióticos) y el uso de fluidos y vasoconstrictores permitirían disminuir la amoniagénesis. La mejora del estado nutricional con aumento de la masa muscular favorece la eliminación de amonio y por tanto la restricción proteica debe evitarse. El uso de preparados de aminoácidos ramificados ejerce un efecto beneficioso colateral sobre la encefalopatía, probablemente derivado más de la mejora del estado nutricional que de la modificación del balance de falsos neurotransmisores. La encefalopatía hepática aparece como consecuencia de la coexistencia de hiperamoniemia junto a un estado de respuesta inflamatoria sistémica, ya que eliminando esta situación se consigue controlar los síntomas y signos de encefalopatía hepática<sup>5,6</sup>. La traslocación bacteriana desde el intestino es la principal causa de respuesta inflamatoria sistémica en cirróticos, el uso de antibióticos no absorbibles constituye el pilar fundamental en el manejo del paciente cirrótico con encefalopatía hepática. La L-ornitina L-aspartato (LOLA) induce un descenso de la hiperamoniemia a través del aumento de la síntesis de glutamina, pero la glutamina no es una forma definitiva de almacenamiento seguro de amonio y puede ser deamidada por la glutaminasa y producir hiperamoniemia en un segundo tiempo<sup>7</sup>. Finalmente, el flumazenil es útil en el manejo de la encefalopatía debido a su capacidad de bloquear el efecto de las benzodicepinas en el sistema nervioso central, revirtiendo los signos y síntomas de encefalopatía en pacientes con consumo de benzodicepinas exógenas.

### TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La evaluación de los diferentes tratamientos utilizados en la encefalopatía hepática es complicada y está sujeta a numerosos sesgos: a) la EH presenta un curso fluctuante; b) las manifestaciones clínicas están muy ligadas al factor desencadenante y el grado de disfunción hepática; c) el objetivo principal, la valoración de la desaparición de los signos y síntomas de EH clínica es explorador dependiente, existiendo un área gris entre la encefalopatía hepática mínima y el grado I de encefalopatía hepática difícil de dilucidar; d) se ha comunicado que hasta el 40% - 70% de los casos pueden mejorar con placebo; e) se han empleado numerosos fármacos, en dosis dispares y por periodos de tiempo diferentes, lo que hace que los resultados de revisiones sistemáticas y meta-análisis sean difíciles de interpretar.

Los factores precipitantes de la encefalopatía hepática pueden clasificarse según el evento patogénico que determinan: 1.- Amoniagénesis intestinal: estreñimiento, la excesiva ingesta proteica, el aumento de la actividad glutaminasa que cursan con aumento de la producción intestinal de amonio; 2.- Respuesta inflamatoria sistémica: las infecciones como la peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria, neumonías o de partes blandas, así como procesos quirúrgicos complejos o coexistencia de enfermedades inflamatorias o neoplásicas condicionan un estado de respuesta inflamatoria sistémica; 3.- Aumento tono gabaérgico: la utilización de fármacos psicoactivos, básicamente benzodicepinas aumentan el tono GABA; 4.- Amoniagénesis renal: la hemorragia digestiva por varices esófago-gástricas condiciona un disturbio hemodinámico que parece responsable de la aparición de EH, de una manera similar a la asociada a cuadros de insuficiencia renal, hiponatremia, hipotasemia, deshidratación o uso de agentes nefrotóxicos.

Los dos factores fundamentales para el desarrollo de encefalopatía hepática son la disfunción hepática y las comunicaciones portosistémicas. La presencia de grandes comunicaciones porto-sistémicas ya sean espontáneas, quirúrgicas o portosistémicas pueden por sí mismas condicionar el desarrollo de episodios de encefalopatía hepática, a pesar de mantener una función hepática conservada (sería la encefalopatía hepática “blanca”, según el color de las escleras oculares). La disfunción hepática grave, en el contexto de enfermedad terminal, cáncer avanzado, o deterioro agudo de la enfermedad hepática crónica se caracterizan por la aparición de encefalopatía hepática en ausencia de otros factores precipitantes o de grandes comunicaciones portosistémicas (encefalopatía hepática “amarilla”).

En el proceso de enfoque terapéutico de la encefalopatía hepática debemos tener en cuenta el tipo de EH, así como el evento patogénico puesto en marcha por el factor desencadenante detectado. La identificación y tratamiento de los factores desencadenantes es probablemente más efectivo que ningún tratamiento farmacológico.

### **Tratamiento farmacológico**

**Los disacáridos no absorbibles** junto a la restricción proteica, se han considerado el tratamiento de elección de la encefalopatía hepática desde los años 80. Tradicionalmente la lactulosa/lactitol han sido el pilar de la terapia de la EH, centradas en reducir los niveles de amonio, con la hipótesis de que el colon es el órgano principal que lo genera. Se acepta que el mecanismo de acción de los disacáridos no absorbibles es a través del metabolismo del fármaco por la flora bacteriana del colon, lo que disminuye el pH de las heces, genera un efecto catártico, acorta el tiempo de tránsito intestinal y favorece la incorporación y eliminación de amonio<sup>8</sup>. Recientemente un meta análisis evaluó los efectos beneficiosos y perjudiciales de los disacáridos no absorbibles en pacientes con encefalopatía hepática. En la revisión sistemática<sup>9</sup> se concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar o refutar su uso. Al comparar los disacáridos no absorbibles con placebo o no intervención, los autores encuentran beneficios significativos (RR 0,62; IC 95%:0,46-0,84), pero cuando se incluyeron sólo los estudios de calidad alta (RR 0,92; IC 95%:0,42-2,04) el efecto beneficioso desapareció y los resultados fueron comparables al placebo. Por tanto, la utilidad de los disacáridos no absorbibles en la encefalopatía hepática sólo se observa en los estudios de calidad baja, realizado en pacientes con EH mínima, mal definida, sin dar resultados de seguimiento, lo que refleja el sesgo derivado de la mala calidad metodológica de los ensayos. Por tanto, los nuevos conocimientos generados en la fisiopatología de la encefalopatía hepática, junto a los meta-análisis publicados ponen en tela de juicio el que ha sido y sigue siendo tratamiento de elección para la encefalopatía hepática. En comparación con los antibióticos, los análisis demuestran que los antibióticos son superiores a los disacáridos no absorbibles para la mejoría de la EH, disminución del amoniaco en sangre y mejoría de los test psicométricos, con un riesgo mayor de ninguna mejoría (RR 0,24; IC 95%:1,02-1,50). No se encontraron diferencias para la mortalidad y efectos adversos. Por último la revisión realiza un análisis adicional para los enemas de lactulosa/lactitol, cuyo uso en la clínica diaria está basado en un único ensayo de tres brazos que compara enemas de lactitol, lactulosa y de agua corriente. El ensayo se detuvo tras un análisis intermedio, que demostró un beneficio significativo de los enemas de lactitol en comparación con los de agua corriente, con un nivel de significación de  $p=0,004$ , mientras que se acepta que para evitar resultados falsos positivos, la significación debe ser igual o inferior a 0,001, por lo tanto la interrupción del estudio es discutible, máxime cuando no se hallaron diferencias entre los enemas de lactulosa y los de agua corriente. A raíz de estos resultados los disacáridos no absorbibles no deberían servir de comparador en los ensayos aleatorizados en la EH. Se requieren ensayos, que comparen los disacáridos no absorbibles frente a placebo sin efecto catártico y otros laxantes. Recientemente el grupo de Sharma et al han comunicado tres estudios sobre la eficacia de la lactulosa en el manejo de pacientes con encefalopatía hepática. En una cohorte de pacientes con EHM se comparó lactulosa frente a no tratamiento. A los 3 meses se constató una mejoría en la calidad de vida de los pacientes que recibieron lactulosa frente a los no tratados y esta mejoría correlacionó con los cambios en los test psicométricos<sup>10</sup>. En pacientes con episodios previos de encefalopatía compararon 30-60 ml de lactulosa frente a placebo en un estudio no ciego. Los autores concluyen que la tasa de aparición de nuevos episodios de encefalopatía hepática en el seguimiento fue inferior en los pacientes que recibieron lactulosa (12/61;20%) vs. (30/64;47%) en los que recibieron placebo<sup>11</sup>. Por último, los factores predictivos de no respuesta a lactulosa fueron el grado de hiperamoniemia y de hiponatremia, confirmando el escaso resultado de lactulosa en pacientes con cuadros de encefalopatía grado III-IV<sup>12</sup>.

Otro de los pilares clásicos en el tratamiento de la EH ha sido la **restricción proteica**, cuya eficacia ha sido cuestionada en un estudio reciente. Córdoba et al<sup>13</sup>, observaron que la restricción proteica no mejoró la evolución de la EH aguda y además, se asoció a alteraciones del metabolismo nitrogenado. En pacientes con cirrosis hepática se recomienda un aporte protéico de 1,2 gr/kg/d para conseguir un balance nitrogenado estable, que permita mantener la masa muscular, ya que la mayor parte del amonio se metaboliza en el músculo mediante la síntesis de glutamina por acción de la enzima glutamin-sintetasa.

Por otro lado, la vía más importante de eliminación de amonio y que no requiere consumo de energía es el ciclo de la urea y, en pacientes cirróticos la mayor parte del amonio se extrae en el músculo. La **L-ornitina-L-aspartato**(LOLA) es un complejo aminoácido que estimula tanto el ciclo de la urea como la síntesis proteica muscular. En dos estudios aleatorizados y doble ciego para el tratamiento de la EH tipo C, LOLA fue superior a placebo en la mejoría del estado mental, el descenso de la hiperamoniemia y mejoría de los test psicométricos, tanto administrado vía oral<sup>14</sup> como por intravenosa<sup>15</sup>. Un metaanálisis reciente demostró la utilidad de la LOLA en el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática leve (grado I-II), mientras que no indujo mejoría en

pacientes con encefalopatía grave (grados III-IV) o pacientes con encefalopatía hepática mínima<sup>16</sup>. La administración de LOLA por vía intravenosa es más eficaz aunque menos segura que por vía oral, probablemente porque en la administración oral parte del aspartato se transamina en la mucosa intestinal.

**Los antibióticos**, sobretodo neomicina, paramomicina, metronidazol y **rifaximina**, han demostrado ser útiles en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Los antibióticos son superiores a los disacáridos no absorbibles para la mejoría de la EH, disminución del amoniaco en sangre y mejoría de los test psicométricos. El mecanismo de acción es múltiple, por un lado eliminan flora bacteriana productora de amonio, por otro lado, disminuyen la traslocación bacteriana y por ende la inflamación sistémica y por último, en algunos casos, como la neomicina se ha mostrado capaz de inhibir parcialmente la actividad glutaminasa intestinal<sup>17</sup>. Las principales limitaciones del tratamiento prolongado con antibióticos son los efectos indeseables (frecuentes en los aminoglucósidos) y la inducción de resistencias (metronidazol). La rifaximina es un antibiótico no absorbible que inhibe la síntesis de RNA de un amplio número de bacterias, con un excelente perfil de seguridad y una muy baja tasa de desarrollo de resistencias. La rifaximina es comparable o superior a otros antibióticos y a los disacáridos no absorbibles, obteniendo una mejoría clínica precoz con una mejor tolerancia<sup>18</sup>. La rifaximina mejora el amnejo de pacientes con encefalopatía hepática, ya que disminuye el número de hospitalizaciones, acorta la estancia hospitalaria y ahorra costes<sup>19</sup>. No obstante, estos estudios son retrospectivos, y serían necesarios realizar estudios prospectivos para confirmar el coste-efectividad de este tratamiento. En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego se comparó rifaximina frente a placebo en una cohorte de 299 cirróticos con al menos 2 episodios de encefalopatía hepática grado II o superior en los seis meses anteriores. Los pacientes recibieron 1100 mg de rifaximina al día o placebo durante 6 meses. Se comprobó que el uso prolongado de rifaximina produjo un descenso en los episodios de encefalopatía en el seguimiento 22% vs. 46%;  $p=0,0001$ . La rifaximina mejoró la frecuencia crítica de parpadeo y la amoniemia pero no la calidad de vida<sup>20</sup>.

Entre las medidas terapéuticas encaminadas a modular la neurotransmisión, el flumazenilo, un antagonista de los receptores benzodiazepínicos del complejo receptor GABA-A, aunque no influye en la supervivencia ni en la tasa de recuperación final, podría ser beneficioso en un tercio de pacientes ya que mejoraría el estado mental a corto plazo<sup>21</sup>. El **flumazenilo** podría utilizarse como fármaco de elección en pacientes con EH desencadenada por el uso de benzodiazepinas y sería un fármaco de segunda línea en pacientes con EH grado III-IV no respondedores a medidas habituales<sup>22</sup>, basándose en su capacidad de disminuir el tono GABAérgico, aumentado por la síntesis de neuroesteroides debido a la hiperamoniemia.

**Los probióticos** han mostrado efectos beneficiosos en el manejo de la encefalopatía hepática mínima. Los probióticos modifican la flora bacteriana intestinal, lo que mejora la respuesta inflamatoria y reduce la producción intestinal de amonio. En una cohorte de 105 pacientes con encefalopatía hepática mínima aleatorizados a recibir probióticos o lactulosa o ambos, se comprobó un efecto similar en los tres brazos, remitiendo la EHM en algo más de la mitad de los casos con los tres tratamientos<sup>23</sup>. Por otro lado, Malaguarnera et al comunicaron un estudio doble ciego comparando bifidobacterium con fructooligosacáridos frente a lactulosa. En 125 pacientes con EHM un tratamiento con probióticos durante 60 días mejoró la hiperamoniemia y los test psicométricos (TMT-B, BDT y DST) de una manera significativamente más marcada que con lactulosa<sup>24</sup>. En estudio comparando yogurt de probióticos frente a no tratamiento se comprobó la excelente adherencia, ausencia de efectos adversos y un efecto beneficioso sobre el repertorio citoquínico, la amoniemia y los tests psicométricos<sup>25</sup>.

Por último, dado que el desarrollo de un episodio de EH se acompaña de una baja tasa de supervivencia al año, estimada entre el 42% y el 58%, el trasplante hepático debe ser el tratamiento definitivo de esta complicación mayor de la cirrosis hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT 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(3): 716-721.
- <sup>2</sup> Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-71
- <sup>3</sup> Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, de Teran LC, Corpas R, Camacho I, Bautista JD. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004;41:49-54.
- <sup>4</sup> James LA, Lunn PG, Middleton S, Elia M. Distribution of glutaminase and glutamine synthase activities in the human gastrointestinal tract. *Clin Sci* 1998;94:313-319.
- <sup>5</sup> Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:247-54.
- <sup>6</sup> Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007;46:291-4.

- <sup>7</sup> Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006;44:788-94.
- <sup>8</sup> Masini A, Efrati C, Merli M, et al. Effect of lactitol on Blood Ammonia response to oral glutamine challenge in cirrhotic patients: Evidence for an effect of Nonabsorbable disaccharides on small intestine ammonia generation. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3323-3327.
- <sup>9</sup> Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7447):1046.
- <sup>10</sup> Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive function and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-559.
- <sup>11</sup> Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91.
- <sup>12</sup> Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365-71.
- <sup>13</sup> Córdoba J, López-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic Hepatic Encephalopathy, *J Hepatol* 2004;41:38-43.
- <sup>14</sup> Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Gortelmeyer R, Hendricks R, Heurser B, Kukliniski B, Meister H, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-64
- <sup>15</sup> Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: result of a placebo-controlled, double blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60
- <sup>16</sup> Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9-14.
- <sup>17</sup> Hawkins R, Jessy J, Mans A.M, Chedid A, DeJoseph M.R. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. Hepatic encephalopathy, Hyperammonemia, and ammonia toxicity. Edited by V. Felipe and S. Grisola, Plenum, New York, 1994.
- <sup>18</sup> Kenneth R. Lawrence, Pharm.D, and Jacqueline A.Klee, Pharm D. Rifaximin for the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Pharmacology* 2008;28(8):1019-1032.
- <sup>19</sup> Leevy B, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Schi* 2007;52:737-741
- <sup>20</sup> Bass N et al. *J Hepatol* 2009;50 (suppl 1): S39 (93A).
- <sup>21</sup> Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002798.
- <sup>22</sup> Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, Grisorio B, Annese M, Bacca D, Francavilla R, Barbarini G. 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.
- <sup>23</sup> Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:506-11.
- <sup>24</sup> Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M, Mastrojeni S, Rampello L, Pennisi G, Volti GL, Galvano F. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (in press).
- <sup>25</sup> Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, Pleuss JA, Krakower G, Hoffmann RG, Binion DG. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul;103(7):1707-15.



## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Marta Tejedor Bravo  
 Agustín Albillos Martínez  
 Servicio de Gastroenterología y Hepatología  
 Hospital Universitario Ramón y Cajal  
 Universidad de Alcalá  
 Madrid

### 1.- Definición de la hipertensión portal.

La hipertensión portal es un síndrome caracterizado por un aumento de la presión hidrostática en el sistema venoso portal y por la formación de colaterales porto-sistémicas que derivan parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica evitando el hígado. Si bien cualquier enfermedad que condicione un aumento en la resistencia al flujo venoso portal puede causar hipertensión portal, en los países occidentales la cirrosis hepática es la responsable de la mayoría de los casos.

La hipertensión portal aparece cuando el gradiente de presión portal aumenta por encima de 5 mmHg (límite alto de la normalidad). Sin embargo, no se considera clínicamente significativa hasta que alcanza valores iguales o superiores a 10 mmHg, lo mínimo necesario para que aparezcan las complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis, las varices esofágicas o la encefalopatía hepática. Cuando la presión portal supera los 12 mmHg el paciente se encuentra en riesgo de hemorragia variceal, que aumenta de manera muy significativa con presiones portales superiores a 20 mmHg. Aquellos pacientes que nunca han presentado una complicación de su cirrosis se considera que se encuentran en una fase compensada de la enfermedad (mortalidad al año entre el 1 y el 3.4%), mientras que el desarrollo de hemorragia variceal, ascitis o encefalopatía hepática suponen el paso a una fase descompensada, con una mortalidad entre el 20 y el 57%.

### 2.- Importancia del diagnóstico de la hipertensión portal clínicamente significativa.

La complicación más grave y letal de la hipertensión portal es el sangrado variceal. De ahí el interés en encontrar aquellos pacientes con cirrosis compensada y varices esofágicas subsidiarios de profilaxis primaria. Debemos tener en cuenta que sólo existirán varices en aquellos pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa; esto hace que no sea rentable el cribado endoscópico de varices en todos los pacientes con cirrosis compensada, pues sólo el 60% de ellos presenta de hecho hipertensión portal clínicamente significativa. Por ello, el diagnóstico inicial de ésta permite acotar el grupo de pacientes en riesgo de presentar varices, en los que sí está justificado un cribado específico.

Tenemos dos maneras de abordar el diagnóstico de la hipertensión portal clínicamente significativa:

- La primera consiste en medir el gradiente de presión portal, mediante la determinación del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), y constatar si su valor supera los 10 mmHg.
- La segunda consiste en objetivar a través de distintos métodos la presencia de signos indirectos de hipertensión portal, como las varices esofágicas, que sólo estarán presentes cuando el GPVH supere los 10 mmHg.

### 3.- Metodología diagnóstica en la hipertensión portal.

#### 3.1.- GPVH:

El GPVH es una medida indirecta de la presión portal, pues estima la presión portal a partir de la diferencia entre la presión hepática de enclavamiento (o presión sinusoidal) y presión hepática libre (o presión intraabdominal)(1). En la cirrosis ofrece una estimación muy precisa y cuantitativa de la presión portal, y es considerado el patrón oro para evaluar la presencia y gravedad de la hipertensión portal sinusoidal.

La técnica requiere un acceso venoso yugular o femoral, para progresar bajo control radiológico un catéter con balón hasta alcanzar una vena suprahepática. La presión hepática enclavada se mide tras inflar el balón y ocluir la vena suprahepática; esto permite que la columna de sangre distal al catéter transmita al sensor la presión sinusoidal de un gran número de sinusoides, lo que refleja la situación hemodinámica de un amplio segmento del hígado. La presión hepática libre se mide en la vena suprahepática con el balón desinflado, y representa la presión intraabdominal. Los pacientes con un GPVH  $\geq$  10 mmHg están en riesgo de desarrollar varices esofágicas.

Varios estudios recientes concluyen que una reducción del GPVH por debajo de 12 mmHg o mayor o igual al 20% de su valor basal se asocia con una disminución significativa del riesgo de sangrado variceal, y con una reducción significativa de la mortalidad relacionada con la cirrosis. El GPVH influye de forma independiente en la supervivencia de los pacientes cirróticos.

Las principales limitaciones que presenta este método son dos. La primera es que no está disponible en todos los centros hospitalarios, y la segunda es que no es fácil realizar medidas repetidas por su carácter invasivo.

### 3.2.- Ecografía abdominal y ecografía Doppler:

Tienen la ventaja de ser métodos no invasivos y de bajo coste, por lo que se consideran buenas técnicas iniciales para el cribado de hipertensión portal.

El hallazgo más frecuentemente correlacionado con la presencia de hipertensión portal y varices esofágicas es la esplenomegalia (longitud del bazo > 13 cm). El índice más empleado es el cociente recuento plaquetario / longitud del bazo. Empleando como punto de corte para establecer la presencia de varices esofágicas un valor de 909, este índice posee una precisión diagnóstica del 86%, una sensibilidad del 91.5% y una especificidad del 67%. Estos resultados fueron constantes independientemente de la gravedad o etiología de la hepatopatía (2).

La ecografía Doppler permite estimar una serie de parámetros que se correlacionan con la hipertensión portal: diámetro portal > 13 mm; ausencia o disminución de variaciones de calibre en las venas esplénica y mesentérica superior con los movimientos respiratorios; inversión del flujo portal o disminución de su velocidad; aumento en el índice de congestión portal; presencia de circulación colateral; alteración del patrón Doppler venoso hepático; aumento de la impedancia intraparenquimatosa de las arterias esplénica, hepática y renal, y disminución de la impedancia de la arteria mesentérica. Permite así mismo el diagnóstico de trombosis del eje esplenoportal, con las mismas consecuencias fisiopatológicas que la hipertensión portal sinusoidal. Las principales limitaciones de este método se derivan de las variaciones inter e intraobservador y de factores relacionados con el paciente.

La ecografía Doppler ha demostrado ser útil en la detección de la disfunción de las derivaciones percutáneas portosistémicas intrahepáticas (DPPI). Estos dispositivos tienen como objetivo reducir el GPVH por debajo de 12 mmHg. Se considera que disfuncionan cuando el GPVH supera ese valor, y el paciente se encuentra en riesgo de desarrollar las complicaciones de la hipertensión portal. Predicen la disfunción de las DPPI una velocidad media máxima portal < 28 cm/s cuando el flujo es hepatófugo, o una velocidad media máxima portal < 39 cm/s cuando el flujo es hepatópeto, con una sensibilidad y especificidad globales del 87% y 57%, respectivamente (3).

### 3.3.- Endoscopia convencional:

Clásicamente se considera el mejor método diagnosticar la presencia y el riesgo de sangrado de las varices esófago-gástricas. Tienen mayor riesgo de sangrado las varices grandes (>5 mm de diámetro), aquellas con puntos rojos y las que se presentan en pacientes con Child C, o sea, con peor función hepatocelular. Sin embargo, está bien establecido que varices pequeñas con puntos rojos o en pacientes con Child C tienen el mismo riesgo hemorrágico que las varices grandes, sin puntos rojos o en pacientes Child A. Por ello, en estos grupos con alto riesgo de sangrado está indicado iniciar profilaxis primaria, preferentemente con  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, y en aquellos pacientes con contraindicación o intolerancia, con ligadura endoscópica con bandas.

Puesto que la endoscopia es un método invasivo y costoso, se están buscando métodos mínimamente invasivos para el diagnóstico de las varices. Restringir la indicación de endoscopia a aquellos pacientes en los que se tenga una alta sospecha de hipertensión portal clínicamente significativa obtenida por otros medios (GPVH, ecografía, elastografía), permite aumentar la rentabilidad del procedimiento. Otra de las utilidades de la endoscopia convencional es el diagnóstico de varices fúndicas y de la gastropatía de la hipertensión portal.

### 3.4.- Vídeo-cápsula endoscópica:

Últimamente se ha perfeccionado la tecnología de la cápsula endoscópica, lo que permite disponer de modelos aptos para el estudio del esófago. La adquisición de imágenes se realiza a través de dos cámaras capaces de capturar entre 14 y 18 imágenes por segundo. Así mismo, la ingestión de la cápsula se realiza preferentemente en decúbito para prolongar el tiempo de tránsito de la misma por el esófago y optimizar la visualización de la unión gastroesofágica (4).

Las ventajas que aporta con respecto a la endoscopia tradicional se refieren principalmente a la comodidad del paciente, lo que podría aumentar la adherencia a los programas de cribado y seguimiento. Está contraindicada en caso de obstrucción o estenosis gastrointestinal, o presencia de fístulas intestinales (4).

Se han realizado varios estudios comparando la endoscopia convencional con la cápsula endoscópica, y se ha visto buena correlación entre ambas técnicas. La cápsula posee una sensibilidad del 84% y una especificidad del 88% en el diagnóstico global de las varices, mientras que la sensibilidad y especificidad para diferenciar varices grandes o con signos rojos (subsidiarias de profilaxis primaria) de varices pequeñas fue del 78% y del 96%, respectivamente. La coincidencia en la toma de decisiones basada en el tamaño variceal fue del 91% entre ambas técnicas (5). Por lo tanto, aunque la endoscopia convencional sigue siendo el método de elección en el diagnóstico de varices, la cápsula podría ser una opción en aquellos pacientes que no toleran o son refractarios a realizarse una endoscopia oral.

Cabe destacar que de todos los métodos que mencionamos en esta revisión, tan sólo la endoscopia convencional y la cápsula endoscópica son capaces de detectar la presencia de signos rojos sobre las varices, con la importancia pronóstica que esto entraña.

### 3.5.- Elastografía de transición:

Esta técnica se basa en el principio de que la velocidad de propagación de una onda a través de un tejido homogéneo depende de la elasticidad (oposición a ser deformado) de éste. El transductor apoyado en la pared abdominal emite una onda de baja frecuencia (50 Hz) que se propaga a través del tejido hepático. La velocidad de transmisión de dicha onda se mide mediante ultrasonidos

pulsados, y va a depender de la rigidez o elasticidad hepática: a mayor grado de fibrosis, mayor rigidez y mayor velocidad de transmisión de la onda. La elasticidad se mide en una muestra de tejido que equivale a 100 veces el tamaño de una biopsia hepática, por lo que el resultado es mucho más representativo del parénquima hepático en general.

La elasticidad o rigidez hepática se mide en kiloPascales (kPa). Se establecen 4 categorías en función del grado de fibrosis estimado, que van desde F0 (sin fibrosis), hasta F4 (cirrosis). Un meta-análisis de 50 estudios (6) concluye que los puntos de corte óptimos para establecer los estadios F2 y F4 son 7.7 kPa y 13 kPa, respectivamente. Así mismo, establece que la precisión de la elastografía en el diagnóstico de fibrosis significativa (F2), fibrosis grave (F3) y cirrosis (F4) es del 84, 89 y 94%, respectivamente. El mejor punto de corte para el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH  $\geq$  10 mmHg) es de 13.6 kPa, con una sensibilidad y especificidad del 97% y 92%, respectivamente (7). Valores superiores correlacionan peor con el grado de hipertensión portal. El mejor punto de corte para el diagnóstico de varices es de 17.6 kPa (sensibilidad 90%, especificidad 43%).

Por lo tanto, podemos concluir que la elastografía es un método prometedor para el diagnóstico no invasivo de la hipertensión portal clínicamente significativa, pero que se necesitan más estudios para establecer los mejores puntos de corte para el diagnóstico de hipertensión portal en las diferentes etiologías de la cirrosis varices esofágicas o grado de fibrosis. Su utilidad se ve limitada en pacientes obesos o portadores de ascitis importante.

### 3.6.- Otros métodos:

#### a) Pruebas de imagen:

- Tomografía computarizada (TC): permite una visualización precisa del sistema portal, la morfología hepática y la presencia de ascitis. Se han realizado varios estudios (8) que comparan el diagnóstico de varices esofágicas mediante TC y endoscopia convencional (método de referencia). En estos estudios, la sensibilidad de la TC para el diagnóstico de varices estuvo comprendida entre el 56 y el 93%, y la especificidad entre el 76 y el 97%.
- Resonancia magnética (RM): permite estimar el flujo portal y ácidos. Estos parámetros correlacionan con el GPVH y la presencia de varices esofágicas. La rigidez del parénquima hepático también se puede estimar con un método combinado de elastografía-RM (9).

#### b) Exploración física y pruebas de laboratorio:

Están descritos múltiples estigmas físicos en la cirrosis (ginecomastia, telangiectasias, eritema palmar o circulación colateral entre otros), y si bien son muy sensibles, aparecen preferentemente en los estadios descompensados de la enfermedad.

De los parámetros de laboratorio estudiados, el que se asocia con la presencia de varices de forma más constante es la trombopenia. Sin embargo, no se ha logrado establecer un punto de corte preciso y adecuado que sea útil en la práctica clínica. Así, se han propuesto valores de corte que van desde las 68000 a 160000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (10).

## 4.- Conclusiones.

- 1) Sólo aquellos pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa ( $\geq$  10 mmHg) desarrollarán complicaciones de la cirrosis (la más grave de las cuales es el sangrado variceal).
- 2) El diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa permite acotar un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones en el que está justificado realizar un cribado específico de varices esofágicas.
- 3) Disponemos de distintos métodos para el diagnóstico de la hipertensión portal: GPVH, ecografía y ecografía.
- 4) La endoscopia convencional sigue siendo el método diagnóstico de elección para la detección de varices esofágicas, y para establecer su riesgo de hemorragia.
- 5) Se están desarrollando métodos diagnósticos mínimamente invasivos para el diagnóstico de la hipertensión portal clínicamente significativa y las varices esofágicas, que permitirán optimizar los programas de cribado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bosch J, García-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 2006; 26 (4): 348-362.
- 2.- Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (11): 2511-1519.
- 3.- Abraldes JG, Gilibert R, Turnes J, Nicolau C, Berzigotti A, Aponte J, et al. Utility of color Doppler ultrasonography predicting TIPS dysfunction. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2696-2701.
- 4.- Waterman M, Gralnek IM. Capsule endoscopy of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (7): 605-612.
- 5.- de Franchis R, Eisen GM, Laine L, Fernández-Urien I, Herreras JM, Brown RD, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008; 47: 1595-1603.
- 6.- Friedrich-Rust M, Ong M, Martens S, Serrazin C, Bojanga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterol* 2008; 134: 960-974.
- 7.- Vizzuti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-1297.
- 8.- Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for oesophageal varices. *Hepatology* 2008; 47: 1587-1594.
- 9.- Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, Mahowald JL, Kruse SA, Amromin E, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med Image Anal* 2001; 5: 237-254.
- 10.- de Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49: 520-527.

## TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR VARICES

Jaume Bosch

Laboratorio de Hemodinámica Hepática, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

### ASPECTOS GENERALES

La hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas es la complicación más grave de la hipertensión portal y se asocia a una elevada mortalidad, que ronda el 15-20% en las series más recientes. Por ello, estos pacientes deben ser tratados en unidades especializadas (UVI, Unidad de Sangrantes o unidad de cuidados intermedios).

Los principales factores pronósticos en la hemorragia por varices esofágicas son la, El grado de hipertensión portal, evaluado por el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) al ingreso es el mejor factor pronóstico independiente. Valores iguales o superiores a 20 mmHg se correlaciona con el pronóstico. Clínicamente, se puede predecir mal pronóstico por el grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh C), presencia de co-morbilidades (trombosis portal, hepatocarcinoma, hepatitis alcohólica, diabetes, insuficiencia respiratoria), magnitud de la hemorragia (shock al ingreso, presencia de hemorragia activa en la endoscopia a pesar de profundir fármacos vasoactivos) y el desarrollo de complicaciones (infecciones, broncoaspiración, fallo renal, encefalopatía).

El tratamiento de los pacientes con hemorragia por varices esofágicas persigue corregir la hipovolemia, prevenir las complicaciones relacionadas con la hemorragia y detener la hemorragia. El manejo general debe ajustarse al **A,B,C** del enfermo grave (**A**irway, **B**reathing, **C**irculation). Una vez garantizados estos aspectos e iniciado el tratamiento vasoactivo, es imprescindible determinar el origen de la hemorragia por medio de la endoscopia de urgencia (en las primeras 12 horas) y añadir tratamiento endoscópico si se confirma que la hemorragia es por varices esofágicas.

#### Restitución de la Volemia

La hemorragia por varices puede ser masiva, por lo que es esencial un buen acceso venoso. Se debe colocar una cánula de calibre suficiente en una vena periférica para permitir la rápida reposición de la volemia con expansores del plasma (coloides), sangre, u otros hemoderivados. Además es conveniente colocar una vía central para la monitorización de la PVC. En muchos casos es conveniente de disponer de una segunda vía periférica. Debe solicitarse sangre (concentrados de hematíes) en reserva con pruebas cruzadas hechas preparada para ser transfundida si es preciso.

La hipovolemia y la hipotensión arterial durante la hemorragia actúan como potentes estímulos para la activación adrenérgica y de sistemas vasoactivos endógenos dirigidos a mantener la tensión arterial. Ello se acompaña de vasoconstricción esplácnica refleja, con reducción del flujo sanguíneo porto-colateral y de la presión portal, que tienden a detener la hemorragia de forma espontánea. Esta vasoconstricción esplácnica desaparece al corregir la hipovolemia; por ello la reposición de la volemia puede aumentar la presión portal y reanudar o agravar la hemorragia. Por ello, la corrección de volemia debe realizarse con moderación, y bajo protección con fármacos vasoactivos. La política de transfusión debe ser muy conservadora. La recomendación actual es administrar coloides para estabilizar la tensión arterial sistólica en valores alrededor de 90 mmHg y administrar concentrados de hematíes para mantener el hematocrito entre 21-24% (excepto en pacientes con enfermedades isquémicas o con hemorragia torrencial).

#### Prevención de las complicaciones

Las principales complicaciones de la hemorragia por varices son las infecciones por microorganismos de origen entérico, la neumonía por aspiración, la encefalopatía hepática, y la alteración de la función renal y/o del balance electrolítico (Tabla 1).

La broncoaspiración de sangre o contenido gástrico es especialmente frecuente en pacientes con encefalopatía hepática. La aspiración puede ocurrir en cualquier momento, pero el riesgo es mucho mayor durante una hematemesis, y en el curso de actuaciones médicas como la endoscopia, terapéutica endoscópica y aplicación de taponamiento esofágico. Para prevenirla es imprescindible un buen control de enfermería, mantener al paciente semi-incorporado en decúbito lateral, proceder a la intubación orotraqueal en los pacientes comatosos, hemodinámicamente inestables o que requieran sedación (tratamiento endoscópico!) y aspirar el contenido gástrico por sonda nasogástrica. La colocación de sonda nasogástrica no es una medida de uso generalizado pero nunca se ha demostrado que empeore el episodio hemorrágico, y además es útil para controlar la actividad de la hemorragia y para la administración enteral de fármacos.

No existen estudios que demuestren que la administración de lactulosa o lactitol prevenga el desarrollo de encefalopatía hepática. No obstante se suele utilizar junto con enemas de limpieza si el paciente desarrolla encefalopatía.

Las infecciones graves son complicaciones frecuentes de la hemorragia digestiva en la cirrosis y pueden estar ya presentes en el momento del ingreso. Además de la neumonía por aspiración, estos pacientes son propensos a desarrollar infecciones sistémicas y peritonitis bacteriana espontánea por microorganismos de origen entérico. La administración oral de antibióticos profilácticos reduce de forma significativa la incidencia de bacteriemia y mejora la supervivencia de estos pacientes. Se suele usar norfloxacina (400

mg/12 horas) por vía oral o vía sonda nasogástrica durante un mínimo de 7 días. Sin embargo, en pacientes descompensados (con ascitis, ictericia y/o encefalopatía) o si existen signos de infección o sospecha de broncoaspiración, es preferible administrar Ceftriaxona 1g IV/24 horas.

El mantenimiento de la función de los órganos vitales requiere asegurar la adecuada perfusión y oxigenación tisular. La broncoaspiración, el shock prolongado y la politransfusión pueden provocar insuficiencia respiratoria aguda. Por ello la fisioterapia respiratoria, la práctica de radiografías seriadas de tórax y aporte de oxígeno si es preciso son partes integrantes del tratamiento que no deben omitirse.

La función renal debe mantenerse mediante la correcta reposición de fluidos (evitando en lo posible las soluciones salinas). Es crucial evitar la administración de fármacos nefrotóxicos, especialmente aminoglicósidos y antiinflamatorios no esteroideos. Las determinaciones seriadas de creatinina sérica, concentración de electrolitos y la cuantificación de la diuresis son buenos índices de la perfusión renal. Debe mantenerse una diuresis por encima de 30 ml/hora; si ésta es inferior a 20 ml/hora la perfusión renal es insuficiente.

Los pacientes con cirrosis avanzada suelen tener un deficiente estado nutricional. La malnutrición puede contribuir a una mayor susceptibilidad a infecciones. Por ello la alimentación oral debe reiniciarse tan pronto se consiga un período de 24 horas libre de hemorragia.

## TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO ESPECÍFICO

Disponemos de varios tratamientos para controlar la hemorragia por varices: los fármacos vasoactivos, tratamientos endoscópicos (esclerosis y ligadura con bandas elásticas de las varices), taponamiento esofágico, derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI o TIPS) y la cirugía derivativa. En la práctica se usa siempre tratamiento farmacológico y endoscópico, mientras que los otros tratamientos se suelen utilizar solo si fracasan los primeros (Tabla 1).

### Tratamiento farmacológico

En la actualidad los fármacos utilizados en nuestro medio son la inyección/perfusión IV de terlipresina, somatostatina u octreotida.

**Terlipresina:** La terlipresina es un derivado sintético de la vasopresina (triglicil-lisin-vasopresina) de acción prolongada, lo que permite su administración en forma de bolus intravenosos repetidos obviando la necesidad de una infusión continua. La terlipresina ha mostrado de forma homogénea un efecto beneficioso en el control de la hemorragia aguda por varices esofágicas, y disminuye los requerimientos transfusionales y la mortalidad asociada al episodio hemorrágico. La dosis recomendada es 2 mg/4 h hasta lograr un período de 24 horas libres de hemorragia reduciendo entonces la dosis a 1mg/4h hasta completar 5 días de tratamiento. Terlipresina es un potente agente vasoconstrictor que no debe usarse en pacientes con patología isquémica o cardiovascular severa. Si se tienen en cuenta estas precauciones su perfil de seguridad es elevado. Terlipresina tiene efectos beneficiosos en el síndrome hepatorenal y puede actuar como nefroprotector en situaciones de riesgo, como es la hemorragia por varices.

**Somatostatina:** Ésta es una hormona natural de 14 aminoácidos con múltiples efectos biológicos, entre los que está la disminución de las secreciones gastrointestinales endo y exocrinas y del flujo sanguíneo esplácnico. Éste último efecto permite reducir la presión portal en la cirrosis. Su vida media plásmatica es muy corta, por lo que precisa una infusión continua. Su efecto sobre la presión portal es moderado en infusión continua, pero mucho más acentuado (aunque fugaz) si se administra en forma de bolus e.v. El esquema terapéutico recomendado es la infusión continua a una dosis de 250mcg/hora precedido de un bolus de 250 mcg. Sin embargo, tanto el efecto sobre la presión portal como la eficacia clínica son mayores si se administra al doble de esta dosis (500 mcg/hora), que es la que debe usarse cuando se escoge esta opción farmacológica. Cuando el tratamiento es eficaz, éste suele mantenerse entre 2 y 5 días. Somatostatina ha mostrado ser de una eficacia similar a terlipresina en el control de la hemorragia, con similar incidencia de efectos adversos. Su uso no está contraindicado en presencia de enfermedad cardiovascular.

**Octreótido y Vapreótido** son péptidos sintéticos análogos de algunos de los receptores de somatostatina, y que tiene una vida media plasmática más prolongada. Octreotido ha sido el mejor estudiado. Su administración endovenosa ocasiona un marcado descenso de la presión portal, pero este efecto es muy breve (< 5 minutos) debido a una rápida desensitización. Se usa a dosis empíricas de 50mg/hora en infusión continua. Esta dosis no tiene efectos hemodinámicos mesurables a la media hora de iniciada la infusión. No existen estudios contra placebo que demuestren su eficacia administrada como tratamiento único, pero si hay estudios contra placebo que indican que reduce las hemorragias tras escleroterapia endoscópica. El mecanismo de este efecto no es claro. Sin embargo, es un fármaco autorizado en esta indicación que se usa en muchos centros, sobre todo en países donde no se dispone de terlipresina o somatostatina. La evidencia con Vapreótido se basa en un solo estudio positivo. Su perfil de afinidad por los receptores de somatostatina es algo distinto al de octreótido, por lo que puede tener efectos algo distintos. Sin embargo, otro análogo de perfil casi idéntico (Lanreótido) no se demostró eficaz en estudios a doble-ciego en series mucho más amplias de pacientes.

**Tratamiento endoscópico**

La ligadura endoscópica de varices esofágicas (LEV) y la escleroterapia han demostrado lograr el control inmediato del episodio hemorrágico agudo en aproximadamente un 80-90% de los pacientes. La LEV es más eficaz que la escleroterapia en el control de la hemorragia (alrededor del 80%) y tiene menos complicaciones, por lo que se considera el tratamiento de elección. Sin embargo, puede ser difícil de aplicar en paciente con hemorragia activa de alto débito, por lo que en algunos de estos casos (o cuando el endoscopista no tiene la suficiente experiencia) se sigue utilizando la escleroterapia.

*Técnica:* La LEV actúa gracias a un dispositivo cilíndrico de plástico hueco colocado en el extremo distal del endoscopio provisto de una serie de bandas elásticas (5 a 8) que se pueden liberar a voluntad. Para ligar la variz, se “aspira” ésta en el interior del cilindro de la ligadura; cuando toda la variz está dentro del cilindro, se libera una banda elástica que estrangula la base de la variz, interrumpiendo el flujo sanguíneo. La mucosa y submucosa esofágicas ligadas con la variz quedan isquémicas; la lesión cura con la formación de tejido de granulación y posterior caída de la banda y de los restos necróticos de mucosa y variz. Este proceso da lugar a la formación de úlceras superficiales que curan en 1-2 semanas. Los dispositivos para LEV permiten colocar de 5 a 8 bandas sin necesidad de reintubar al paciente. La aplicación de las bandas se inicia en la unión esofagogástrica, en la variz más prominente (o sangrante) y se sigue ascendiendo en forma helicoidal. Se deben colocar tantas bandas como sea posible, habitualmente de 5 a 8 bandas por sesión. Las sesiones de ligadura se repiten usualmente cada 1-3 semanas hasta la “erradicación” de las varices, definida como desaparición de las mismas o imposibilidad de ser aspiradas en el dispositivo de ligadura. Ello se consigue en cerca del 70% de pacientes en 2-3 sesiones. No obstante, alrededor del 30% de los pacientes (al año de seguimiento) presentan recidiva de las varices después de la erradicación, lo que obliga a seguimiento endoscópico. Recomendamos realizar el primer control a los 3 meses de la erradicación, luego cada 6 meses durante 1 año y posteriormente de forma anual. Las varices que reaparecen deben ser tratadas con nuevas sesiones de ligadura.

Complicaciones frecuentes (10-45% de los pacientes) son la disfagia (que suele durar pocos días o semanas) y dolor/disconfort torácico. El desarrollo de úlceras profundas es menos frecuente que tras la escleroterapia, pero pueden aparecer hemorragias graves por úlceras post-ligadura en un 1-5% de casos. El tratamiento durante 10 días con un inhibidor de la bomba de protones no se ha mostrado eficaz, si bien se ha estudiado en series reducidas de pacientes. Lo aconsejamos empíricamente mientras persistan molestias.

**Tratamiento farmacológico + endoscópico**

Varios estudios individuales y un meta-análisis han demostrado que se logra una mayor eficacia en el control de la hemorragia con el uso combinado de un tratamiento endoscópico más un fármaco vasoactivo que solo con tratamiento endoscópico. Este es el tratamiento recomendado en la actualidad.

El tratamiento farmacológico se debe iniciar tan pronto como sea posible (en la Sala de Urgencias, antes del ingreso), y añadir tratamiento endoscópico preferiblemente con LEV en el momento de la endoscopia diagnóstica, que debe realizarse en las primeras 12 horas de llegada al hospital. El tratamiento farmacológico permite controlar la hemorragia en la mayoría de pacientes, lo que facilita el tratamiento endoscópico y disminuye el riesgo de neumonía por aspiración. Dentro de las primeras 12 horas de ingreso, no está bien establecido el momento ideal para la endoscopia diagnóstica y terapéutica. Es posible que en los pacientes que no presentan hemorragia activa la LEV (o escleroterapia) puedan diferirse algunas horas para permitir que la realice personal experimentado con estos procedimientos, puesto que las complicaciones graves son en parte dependientes de la pericia del endoscopista.

**Taponamiento esofágico con sondas balón**

Este método hemostático debe ser únicamente utilizado como medida temporal (<24 horas) en espera de un tratamiento más definitivo (TIPS, cirugía) cuando no se logra controlar la hemorragia por los métodos convencionales. Existen dos tipos básicos de sondas balón. La sonda de Sengstaken-Blackmore que está provista de dos balones (gástrico y esofágico), el primero para ser impactado en el cardias y el segundo para comprimir directamente las varices. Esta sonda se usa cuando la hemorragia es secundaria a varices esofágicas o gástricas subcardiales (tipo VEG1 y VEG2: Anexo 1). Esta sonda no requiere tracción sino que se debe de fijar mediante diferentes dispositivos faciales. Cuando la hemorragia es secundaria a rotura de varices gástricas fúndicas (tipo VG1), se recomienda la sonda de Linton-Nachlas que sólo tiene un balón de gran capacidad (600 ml) que, una vez hinchado, debe impactarse en el cardias mediante una tracción continua, con lo que se interrumpe la circulación submucosa, dejando exangües las varices sangrantes. Ambos tipos de balón poseen una gran eficacia (entre el 70%-90%) en la obtención de hemostasia primaria, aunque en la mitad de los casos se produce una recidiva tras deshinchar el balón. La tolerancia por parte del paciente es muy mala, requiriendo fármacos analgésicos y sedantes, lo que aumenta el riesgo de neumonía por aspiración. Además, se han descrito numerosas complicaciones con esta técnica, siendo las más graves la neumonía por aspiración y la rotura del esófago.

Como alternativa al taponamiento con sondas-balón se ha propuesto el uso de stents esofágicos auto-expandibles. Esta técnica tendría la ventaja de ocasionar menos complicaciones y poder dejarse colocada por varios días. Los resultados iniciales son prometedores, pero no ha sido comparada todavía con otros tratamientos.

### **Tratamientos derivativos (Cirugía/TIPS de urgencia)**

El advenimiento del TIPS (y más aún desde que se dispone de prótesis recubiertas con PTFE) ha desterrado en la práctica a la cirugía derivativa, pues el TIPS tiene una muy inferior morbi-mortalidad operatoria y costo, y obtiene resultados similares a los de la anastomosis espleno-renal distal o a la meso-cava en H.

Por el momento, el uso del TIPS (o cirugía derivativa, si se efectúa) se reserva generalmente a los pacientes en quienes han fallado tratamiento médico-endoscópico.

El TIPS puede realizarse con éxito en la mayoría de las ocasiones y obtiene una eficacia muy elevada (recidiva hemorrágica inferior al 20%).

Estudios recientes indican que en pacientes de muy alto riesgo (Child C o con HVPG  $\geq$  20 mmHg el uso precoz de TIPS recubiertos consigue una mejor supervivencia, al prevenir el deterioro de la función hepática que se asocia al fracaso en el control de la hemorragia y a la recidiva precoz. Es de preveer una tendencia cada vez mayor al uso precoz de TIPS en estos casos.

### **VARICES GÁSTRICAS**

El manejo de los pacientes con varices gástricas presenta una serie de peculiaridades que vamos a reseñar a continuación.

**Clasificación y diagnóstico:** Las varices gástricas pueden ser la prolongación de las varices esofágicas (VEG1 y VEG2), o presentarse aisladamente (VG1 y VG2). La incidencia de los diferentes tipos de varices gástricas es muy diferente. Alrededor del 70% de las varices gástricas son VEG1, un 20% VEG2, un 7% VG1 y menos del 3% VG2. La demostración de VEG1 o VEG2 es fácil. Las VG1 pueden adoptar la forma clásica en racimo de uvas (fácilmente diagnosticables) pero en otros casos pueden confundirse con los pliegues del cuerpo y fórnix gástricos. En ocasiones se debe recurrir a la ecoendoscopia para confirmar su presencia.

**Tratamiento:** Las varices gástricas VEG1 y VEG2 se comportan de forma semejante a las varices esofágicas y su tratamiento es el mismo. Sin embargo, las VG1 y VG2 (que representan menos del 10% de las hemorragias por varices) requieren una consideración especial, pues el tratamiento endoscópico habitual es poco eficaz y no suele ser aplicable, y la hemorragia suele ser más difícil de controlar. En estos casos se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos y asociar como tratamiento endoscópico la "obtención" de las vrices, conseguida por la inyección endoscópica de adhesivos tisulantes (como el bucrilato). El uso de este procedimiento suele controlar la hemorragia, pero adolece de inconvenientes: es difícil (y a veces imposible) si existe sangrado activo y puede dar complicaciones graves, como embolización pulmonar/sistémica/cerebral y el desarrollo de bacteriemias.

En caso de hemorragia exsanguinante, el taponamiento mediante sonda-balón de Linton-Nachlas permite en muchos casos controlar temporalmente el episodio hemorrágico hasta poder realizar un TIPS o un shunt porto-cava. Éste también está indicado en los pacientes en quienes fracase el tratamiento farmacológico y/o endoscópico. En casos de hemorragia por VG1 siempre debe descartarse la existencia de hipertensión portal segmentaria por trombosis esplénica; en estos casos la esplenectomía es el tratamiento de elección.

### **Bibliografía recomendada**

Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. J Hepatol. 2008;48 Suppl 1:S68-92.

DeFranchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2005;43:167-76.

Bosch J, Albillos A, Abraldes JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, García-Pagán JC, Genescà J, Monescillo A, de la Peña J, Planas R, Ruiz del Arbol L, Villanueva C. Documento de Consenso: Hipertensión Portal. Gastroenterol Hepatol 2005; 28 (Suppl 5): 1-26.

Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007 Sep;46(3):922-38. No abstract available. Erratum in: Hepatology. 2007 Dec;46(6):2052.



**Tabla 1.** Tratamiento del episodio agudo de hemorragia por varices esofágicas**A. Medidas generales**

- **Reanimación inicial con política transfusional conservadora** (para evitar aumento de la presión portal con la reposición de la volemia)
  - Colocación vía periférica y central o 2 vías periféricas
  - Solicitud sangre en reserva
    - i. Mantener presión arterial sistólica ~ 90 mmHg con coloides
    - ii. Administrar concentrados de hemáties para mantener hematocrito alrededor del 21-24% (hemoglobina de 7-8 g/dl)
    - iii. Monitorizar presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación O<sub>2</sub>
    - iv. Vigilancia y protección de la vía aérea
    - v. Control diuresis
- **Transferir el paciente a UCI o Unidad sangrantes**
- **Endoscopia de urgencia** (<12 horas de la llegada al hospital)

**B. Prevención de las complicaciones**

- **Antibióticos profilácticos** (Norfloxacina; Ceftriaxona en pacientes graves)
- **Prevenir Broncoaspiración**
  - Intubación orotraqueal en pacientes comatosos y/o inestabilidad hemodinámica
  - Aspirar contenido gástrico mediante sonda nasogástrica
- **Encefalopatía Hepática**
  - Aspiración nasogástrica.
  - Administrar lactulosa o lactitol si el paciente está encefalopático

**B. Tratamiento específico**

- **Tratamiento farmacológico (iniciar a la llegada a urgencias)**
  - Terlipresina (2 mg/4 horas durante 1-2 días, seguir con 1 mg/4 horas hasta día 5)
  - Somatostatina (250 ug IV en bolus, seguido de infusión 250-500 ug/hora hasta día 5)

+
- **Tratamiento endoscópico (en la endoscopia diagnóstica si es posible) (mantener tratamiento farmacológico)**
  - Ligadura endoscópica con bandas elásticas
  - Escleroterapia (aceptable si ligadura técnicamente difícil o poca experiencia con la técnica)
- **Tratamiento “puente” en caso fracaso (hasta tratamiento definitivo, en general < 24 horas)**
  - Balón de Sengstaken-Blackemore (varices esofágicas)
  - Balón de Linton-Nachlas (varices gástricas)
  - Stent esofágico (en estudio) (puede mantenerse hasta 7 días)
- **Tratamientos de rescate (en caso de fallo terapéutico o recidiva precoz; valorar su uso precoz en pacientes de elevado riesgo)**
  - TIPS (prótesis recubiertas con PTFE)
  - Cirugía derivativa

## TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA HEMORRAGIA POR VARICES

Rafael Bañares, María-Vega Catalina, Cristina Ripoll

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Universidad Complutense

Madrid

Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Hepaticas y Digestivas (CIBEREHD)

### Introducción

La hemorragia digestiva por varices esofagogástricas (HTP) es una grave complicación de la cirrosis hepática que implica un cambio relevante en la historia natural de la enfermedad a lo largo de la cual se desarrollan diferentes escenarios terapéuticos en función del momento evolutivo de la enfermedad y del grado de riesgo de cada evento en cada situación. Así, se pueden definir tres momentos esenciales: la prevención de la primera hemorragia en pacientes con varices y que no han sangrado nunca (profilaxis primaria), el tratamiento de la hemorragia aguda y la prevención de los episodios de recidiva hemorrágica en aquellos pacientes que sobreviven al primer episodio de hemorragia (profilaxis secundaria). Si bien estos tres escenarios están claramente establecidos, es posible que se puedan plantear en el futuro otros distintos encaminados a la prevención del desarrollo de varices en aquellos pacientes sin varices o con varices de pequeño tamaño sin signos de riesgo (tabla 1). En la figura 1 se detalla la historia natural de la presencia de varices esofágicas y del desarrollo de hemorragia. En este capítulo se analizarán las estrategias de prevención dejando para otro capítulo de esta monografía el tratamiento de la hemorragia aguda.

### Necesidad de tratamiento y dianas terapéuticas

Uno de los aspectos más llamativos de la historia natural de la hemorragia por varices esofágicas es su marcada influencia pronóstica. De hecho, la presencia de hemorragia por varices condiciona un incremento en el estadio evolutivo en la historia natural de la cirrosis de acuerdo a la clasificación propuesta recientemente. Así, a pesar de la mejoría en el pronóstico de la hemorragia por varices la mortalidad sigue siendo superior al 20%. Por lo tanto, el objetivo esencial del tratamiento es la prevención del primer o de los sucesivos episodios de hemorragia. Sin embargo, es importante señalar que existen dianas hemodinámicas que se asocian de manera marcada no sólo con la prevención del riesgo de presentar hemorragia, sino también con una disminución del riesgo de desarrollo de otras complicaciones de la hipertensión portal y con una mejoría de la supervivencia. En este sentido varios estudios aleatorizados y dos revisiones sistemáticas con metanálisis han determinado que en pacientes en tratamiento farmacológico la disminución del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por debajo de 12 mmHg o la reducción al menos de un 20% con respecto al valor basal se asocian a un menor riesgo de hemorragia y a un incremento de la supervivencia. Por tanto la obtención de una reducción significativa de la presión portal es un marcador subrogado de eficacia.

### Alternativas para el tratamiento de la hipertensión portal

Básicamente, existen tres alternativas de tratamiento en estos pacientes. La primera es el tratamiento farmacológico, encaminado fisiopatológicamente a disminuir la presión portal y la presión de las varices esofágicas. Los fármacos más empleados son los bloqueantes beta adrenérgicos (propranolol, nadolol) con o sin la adición de nitrovasodilatadores (5-mononitrato de isosorbida). La segunda alternativa es el tratamiento endoscópico que se basa en la obliteración mecánica de las varices mediante la inyección de sustancias esclerosantes o la colocación de bandas elásticas. Por último, la tercera alternativa es la realización de un cortocircuito de derivación portosistémica a través de una intervención quirúrgica o bien mediante la instalación de una prótesis intrahepática (derivación portosistémica percutánea intrahepática: DPPI)

Las diferentes estrategias de tratamiento se configuran a partir de estas alternativas generales, aplicadas de forma aislada o de manera combinada. Para cada uno de los escenarios clínicos se indicará la información más relevante concluyendo con las recomendaciones actuales de acuerdo a las más recientes guías o reuniones de consenso. En la tabla 1 se resumen las recomendaciones y actitudes más importantes.

### Pacientes con cirrosis sin varices

En este caso se pretende responder a la pregunta de si es necesario tratar a los pacientes antes de que desarrollen varices para prevenir no sólo su aparición sino sus consecuencias. Existe un único estudio aleatorizado y doble ciego que comparó el tratamiento con timolol (un beta-bloqueante no cardioselectivo) con placebo en pacientes con cirrosis, hipertensión portal (GPVH>5 mmHg) y sin varices. La variable principal del estudio era la aparición de varices o hemorragia por varices. No hubo diferencias en la incidencia acumulada de aparición de varices en los pacientes tratados con timolol con respecto al placebo; además la tasa de efectos adversos fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento activo. Sin embargo, los pacientes (en ambos grupos) en

los cuales se produjo un descenso de un 10 % o superior en el GPVH presentaron una menor probabilidad de aparición de varices siendo este evento hemodinámico mucho más frecuente en los pacientes tratados con timolol. Por otra parte, la probabilidad de desarrollar varices es muy baja cuando el GPVH es inferior a 10 mmHg. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con betabloqueantes no cardiosselectivos en este escenario. No obstante, la existencia de una diana hemodinámica con clara relevancia clínica, sugiere la realización de futuros estudios con fármacos con un efecto más universal sobre la presión portal en esta indicación.

De este estudio principal han surgido dos estudios de cohorte anidados en el proyecto principal que demuestran la trascendencia del grado de hipertensión portal en la descompensación de este grupo seleccionado de pacientes con enfermedad compensada. En el primero de los estudios se pudo comprobar que el GPVH era la más potente variable predictora de descompensación, reforzando de manera evidente esa diana terapéutica. Por otra parte, el GPVH también fue capaz de predecir de manera independiente el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

El seguimiento endoscópico de estos pacientes debe incluir la realización de una endoscopia cada 3 años si no ha habido descompensación clínica o el GPVH es inferior a 10 mmHg y cada año si la ha habido o si el gradiente es superior a 10 mmHg.

### **Pacientes con cirrosis con varices de pequeño tamaño sin signos endoscópicos de riesgo y sin deterioro de la función hepática**

En estos pacientes se pueden contemplar dos diferentes objetivos: la prevención de la primera hemorragia o la prevención del crecimiento de las varices. Con respecto al primer objetivo, es importante señalar que la incidencia de primera hemorragia en estos pacientes es muy baja (7 % a los 2 años) de tal manera que es marcadamente difícil demostrar una reducción significativa del riesgo. Este aspecto se ha evaluado en tres estudios con betabloqueantes frente a placebo, cuyo metanálisis indicó una reducción no significativa del riesgo de hemorragia.

En relación con el segundo objetivo se han publicado dos estudios comparando el tratamiento betabloqueante (propranolol o nadolol) frente a placebo, con resultados contradictorios. El primero de ellos tiene grandes problemas metodológicos, fundamentalmente derivados de la inusualmente elevada proporción de sangrado en los pacientes del grupo activo y la elevada proporción de pérdidas durante el seguimiento (superior al 30 %), lo que limita gravemente la validez interna y externa del estudio. En el segundo estudio la administración de nadolol disminuyó de manera significativa la transición de varices pequeñas a grandes (de bajo riesgo a alto riesgo) del 37 % a tres años al 11 % a tres años. La proporción de efectos adversos que obligaron a interrumpir el tratamiento fue superior en el grupo de terapia activa. Por tanto, se puede recomendar con un grado de evidencia moderada la administración de betabloqueantes no cardiosselectivos en pacientes con varices pequeñas sin signos de riesgo. Es importante destacar que los pacientes con varices pequeñas con factores de riesgo asociados (signos endoscópicos o deterioro de la función hepática) deben ser tratados como los pacientes con varices de gran tamaño.

En pacientes con varices pequeñas que no reciben betabloqueantes y no han sangrado nunca se debe realizar endoscopia cada 2 años, si no hay descompensación y cada año si la hubiera. En pacientes con varices pequeñas que reciben tratamiento betabloqueante, no es necesario realizar endoscopias durante el seguimiento.

### **Pacientes con cirrosis y varices de tamaño medio o grande que no han sangrado nunca**

Este escenario representa una situación frecuente y de gran importancia clínica y realmente constituye la profilaxis primaria de la hemorragia por varices. Existen numerosos estudios de alta calidad metodológica que proporcionan información clínica de gran valor.

#### *Terapias recomendables*

##### *1.- Tratamiento farmacológico con betabloqueantes*

Existen 11 estudios aleatorizados cuyo metanálisis indica que el tratamiento con betabloqueantes no cardiosselectivos se asocia a una reducción estadística y clínicamente significativa del riesgo de primera hemorragia (30 % frente a 14 %; NNT 10). Un estudio publicado en forma de resumen indica asimismo una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes tratados con betabloqueantes, que por otra parte han demostrado ser coste-efectivos. Sin embargo, un 15 % de los pacientes presentan contraindicaciones o intolerancia al tratamiento con una incidencia de abandono de tratamiento cercana al 10 %. Los efectos adversos más frecuentes son astenia y disnea de esfuerzo. Es posible que el nadolol tenga un perfil de tolerancia superior al del propranolol, si bien no existen estudios comparativos entre ambos fármacos. La eficacia del tratamiento se asocia de manera marcada con la respuesta hemodinámica, de tal manera que los pacientes que alcanzan una reducción significativa de la presión portal (ver más arriba) presentan una marcada disminución del riesgo de hemorragia. La dosis de betabloqueantes a utilizar debe ser cuidadosamente individualizada hasta alcanzar la máxima dosis tolerada, dado que la variable más intensamente asociada con la respuesta hemodinámica eficaz fue la dosis recibida.

##### *2.- Ligadura endoscópica con bandas elásticas*

El tratamiento mediante ligadura endoscópica con bandas supera claramente en términos de eficacia y seguridad a la escleroterapia endoscópica, lo que ha motivado la actualización del papel de la profilaxis primaria mediante técnicas endoscópicas. Se han

publicado 15 estudios aleatorizados comparando ligadura endoscópica con betabloqueantes en esta indicación. Diferentes metanálisis han sugerido en general un efecto beneficioso sobre la aparición de un primer episodio de hemorragia, sin efecto significativo sobre la mortalidad. La presencia de numerosos estudios de pequeño tamaño y de baja calidad y, fundamentalmente, el escaso tiempo de seguimiento, condiciona limitaciones en la interpretación de los resultados. En este sentido, los metanálisis difieren en sus resultados. En uno de ellos, la estimación global de los efectos no cambió cuando se excluyeron del metanálisis los estudios no publicados en forma completa. Sin embargo, una revisión sistemática más reciente que incorpora estudio con metaregresión sugiere que la estimación global del efecto está artefactada por la inclusión de los estudios publicados en forma de resumen y por aquellos con insuficiente control de sesgos. Además, los estudios de mayor tamaño muestral y el estudio más reciente, no sugieren beneficio del tratamiento con ligadura. Por otra parte en un reciente estudio en el que se ha comparado la eficacia de carvedilol frente a ligadura endoscópica se ha documentado un efecto beneficioso del tratamiento farmacológico con respecto al endoscópico, posiblemente asociada a la mayor eficacia del carvedilol en la reducción de la presión portal. Es importante destacar que la magnitud y gravedad de los efectos adversos asociados a ligadura endoscópica son superiores a los comunicados en pacientes tratados con betabloqueantes aunque los actuales dispositivos multibanda posiblemente disminuyan la gravedad de los efectos asociados clásicamente a la ligadura endoscópica. Otro aspecto a considerar es la preferencia de los pacientes y de los médicos prescriptores. En un estudio preliminar publicado recientemente no parece demostrarse un claro patrón de preferencias. Por último, los análisis de coste-eficacia han dado lugar a resultados contradictorios en función de la variable de resultado seleccionada. Por tanto, la ligadura endoscópica puede recomendarse en esta indicación pero sin poder considerarse como el tratamiento de elección. La decisión de recibir tratamiento con ligadura endoscópica o betabloqueantes debe por tanto realizarse en función de la presencia de contraindicaciones, la preferencia de los pacientes y las facilidades del centro donde se aplica el tratamiento (Tabla, figura 2). Finalmente se ha sugerido que sigue siendo pertinente la realización de estudios de alta calidad en esta indicación. En resumen, en pacientes con varices de gran tamaño se pueden considerar ambas alternativas como equivalentes; en aquellos enfermos con contraindicaciones para los betabloqueantes o con pobre cumplimiento del tratamiento, parece razonable realizar ligadura endoscópica; en pacientes con varices pequeñas con signos de riesgo o en pacientes con varices fúndicas el tratamiento betabloqueante es el de elección.

#### *Terapias no recomendables*

##### *Tratamiento farmacológico combinado*

Varios estudios han analizado si la combinación de betabloqueantes y nitrovasodilatadores (5-Mononitrato de isosorbide), cuyos efectos hemodinámicos son más acusados que los del tratamiento betabloqueante aislado, incrementa la eficacia preventiva. A pesar de los resultados favorables de estudios iniciales, datos posteriores de un estudio doble ciego y de gran tamaño muestral, no indican una mayor eficacia y sí un incremento de los efectos adversos. Por tanto, esta combinación no está recomendada en la prevención primaria. Igualmente la combinación de betabloqueantes y espirolactona no ha demostrado eficacia adicional.

##### *Tratamiento farmacológico con vasodilatadores aislados*

A pesar de que la administración aislada de nitrovasodilatadores induce un descenso de la presión portal, su eficacia en la prevención primaria de la hemorragia por varices, no ha sido probada. Así, en un estudio doble ciego aleatorizado frente a placebo en pacientes con contraindicaciones al tratamiento betabloqueante el tratamiento con 5-mononitrato de isosorbide no demostró un beneficio en la incidencia de primera hemorragia.

##### *Tratamiento endoscópico y farmacológico combinado*

Un reciente estudio evaluó la eficacia de la asociación de tratamiento endoscópico y farmacológico frente a tratamiento endoscópico. Los resultados del estudio no demostraron incremento de la eficacia del tratamiento combinado. Por otra parte, la incidencia de efectos adversos fue superior en los pacientes con tratamiento combinado. Llamativamente, los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico presentaron una menor recurrencia de las varices tras la ligadura endoscópica.

##### *Tratamiento derivativo*

Al igual que con la cirugía derivativa, en la cual los estudios publicados indican un incremento de la mortalidad y del desarrollo de encefalopatía, no se recomienda la realización de derivación portosistémica intrahepática en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices.

### **Pacientes con cirrosis que han superado un episodio de hemorragia por varices**

El riesgo de hemorragia en pacientes que han superado un episodio de hemorragia por varices esofágicas es mucho mayor que el de primera hemorragia por lo que es esencial el tratamiento de estos pacientes. Como en el caso de la profilaxis primaria se dispone de información de gran valor procedente de estudios de alta calidad

#### *1.- Tratamiento farmacológico*

A diferencia de lo que ocurre en la profilaxis primaria, la combinación de betabloqueantes no cardioselectivos y nitrovasodilatadores es más eficaz que la monoterapia con betabloqueantes en la prevención secundaria, con una reducción marcada del riesgo de

hemorragia. Sin embargo, la combinación de fármacos incrementa la proporción de efectos adversos y disminuye la tolerabilidad del tratamiento. La obtención de un descenso relevante de la presión portal (ver más arriba) durante el tratamiento farmacológico se asocia a una disminución claramente significativa del riesgo de hemorragia (RR 0.35, CI 0.16–0.80), por lo que la monitorización hemodinámica puede ser recomendada en estos pacientes. Como en la profilaxis primaria es esencial el ajuste cuidadoso de la dosis. En el caso del 5 mononitrato de isosorbide se recomienda la administración de 20 mg dos veces al día, dejando un intervalo prolongado libre de fármaco durante la noche (p.ej. 20 mg. A las 9 y a las 17 h)

### 2.- Tratamiento endoscópico

La ligadura endoscópica es el tratamiento endoscópico de elección con una reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica. Se recomienda la realización de sesiones de ligadura cada 7-15 días hasta su obliteración. Teniendo en cuenta la elevada probabilidad de recurrencia de las varices, deben repetirse exploraciones endoscópicas (y nueva aplicación de bandas si procede) cada 3-6 meses durante el seguimiento. La eficacia y seguridad de la ligadura es claramente superior a la de la escleroterapia, por lo que ésta debe abandonarse en esta indicación.

La comparación entre tratamiento farmacológico optimizado y tratamiento endoscópico ha sido evaluada en tres estudios con resultados contradictorios. En uno de ellos el tratamiento farmacológico fue superior, en otro superior, con diferencias no significativas, y en otro inferior, por lo que no es posible determinar en el momento actual el beneficio de una u otra técnica, fundamentalmente por la heterogeneidad del tratamiento farmacológico observada entre los diferentes estudios.

### 3.- Tratamiento combinado frente a tratamiento aislado

La comparación entre tratamiento combinado o tratamiento aislado con una u otra de las alternativas terapéuticas se ha evaluado en 22 estudios aleatorizados publicados desde 1986 hasta la actualidad. El metanálisis de estos estudios sugiere un beneficio significativo del tratamiento combinado frente a cada uno de las otras alternativas aplicadas aisladamente. Este beneficio se comprueba también cuando se analizan únicamente los estudios en los que se realiza ligadura como técnica endoscópica. Por tanto, es posible que el tratamiento de elección en esta indicación sea el tratamiento combinado. Esta afirmación es indudablemente válida para los que pacientes que han tenido su primera hemorragia en presencia de tratamiento profiláctico con una u otra alternativa.

Es importante señalar que en un reciente estudio multicéntrico cuidadosamente diseñado, el tratamiento combinado no demostró ser superior al tratamiento farmacológico intensivo y, llamativamente, no disminuyó la recidiva hemorrágica en pacientes no respondedores al tratamiento farmacológico.

### 3.- Tratamiento derivativo

Al igual que con la cirugía derivativa la realización de una DPPI se asocia a un marcado descenso en el riesgo de recidiva hemorrágica; sin embargo el metanálisis de los 11 estudios aleatorizados publicados comparando DPPI frente a tratamiento endoscópico no se demuestra un beneficio significativo sobre la supervivencia a pesar de la reducción significativa del riesgo de hemorragia. Además la DPPI incrementa el riesgo de encefalopatía. A su vez, el único estudio que ha comparado DPPI con tratamiento farmacológico optimizado demuestra resultados similares (menor recidiva hemorrágica, mayor encefalopatía e igual supervivencia). Por tanto la DPPI no debe considerarse como una estrategia de primera elección en la profilaxis de la recidiva hemorrágica por varices. Es importante destacar que la información disponible en este sentido procede de estudios en los que se han utilizado prótesis no recubiertas para la DPPI. Sin embargo, en un reciente estudio aleatorizado la utilización de prótesis recubiertas con PTFE se asocia a un mejor control de las complicaciones de la hipertensión portal y a una menor tasa de encefalopatía, por lo que las estimaciones previamente comentadas pueden cambiar en el futuro.

Un reciente estudio aleatorizado ha comparado dos procedimientos de derivación portosistémica (DPPI con prótesis no recubiertas frente a derivación esplenorrenal distal de Warren). Los resultados de este estudio indican que ambas alternativas tienen tasas similares de recidiva hemorrágica, encefalopatía y supervivencia. Sin embargo la experiencia necesaria para la realización de la técnica quirúrgica no está (ni probablemente estará) generalizada en los diferentes centros, por lo que es probable que la DPPI sea la técnica derivativa de elección.

## Conclusiones

En el momento actual se dispone de alternativas terapéuticas de gran eficacia adecuadamente evaluadas para la prevención de la hemorragia por varices que deben ser cuidadosamente seleccionadas para cada escenario terapéutico. Teniendo en cuenta que existe una estrecha correlación entre el descenso de la presión portal y los acontecimientos clínicos en el seguimiento, incluyendo la supervivencia, es esencial el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas capaces de producir de manera segura un descenso relevante y sostenido de la presión portal. Este será sin duda el tratamiento de elección para la prevención de la hemorragia por varices.

## Historia natural de la formación, dilatación y rotura de las varices esofágicas

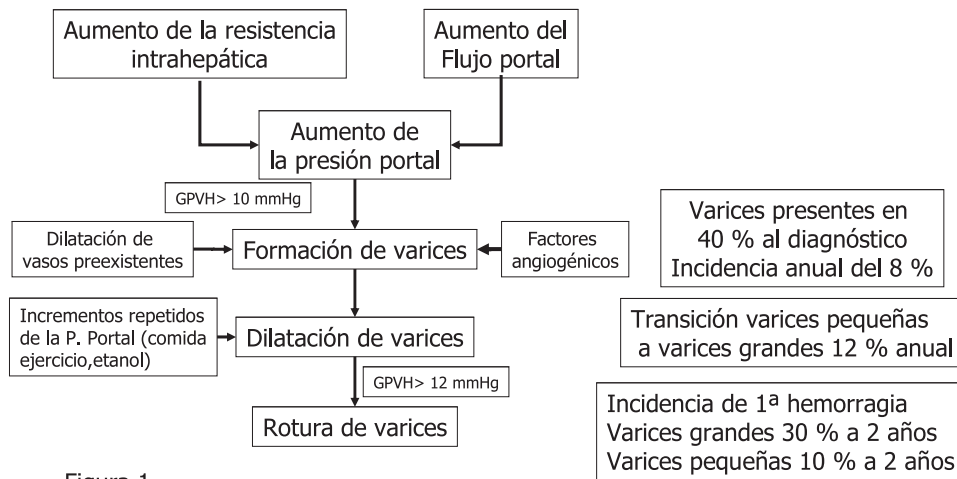


Figura 1

Figura 1: Historia natural de la formación y rotura de las varices esofágicas

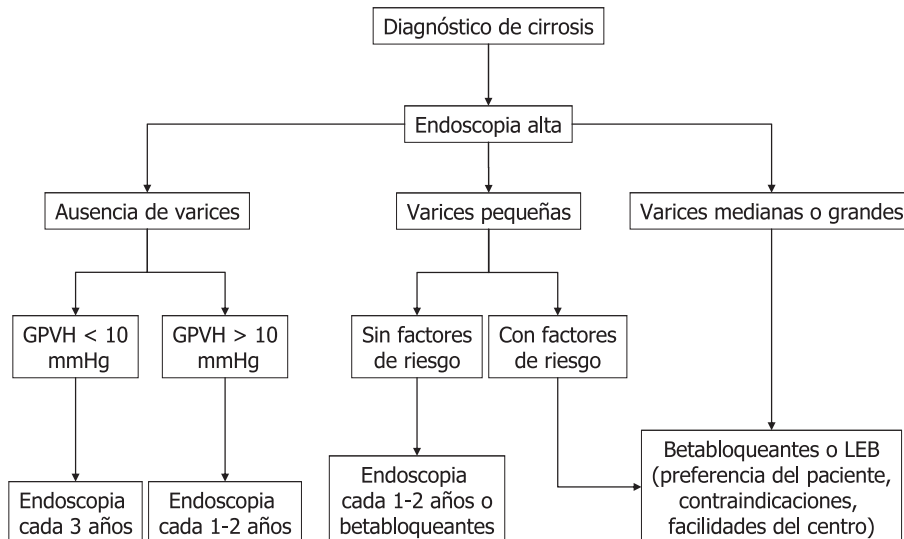


Figura 2

Figura 2. Conducta a seguir para la prevención primaria de la hemorragia por varices

Escenario clínico	Tratamiento farmacológico *	Tratamiento endoscópico	Tratamiento derivativo	Recomendación
<b>Pacientes con cirrosis sin varices</b>	No eficaz globalmente. Efecto beneficioso si desciende el GPVH > 10 %	No aplicable	No indicación	No tratamiento Endoscopia: cada 3 años si no ha habido descompensación Cada año si la ha habido
<b>Pacientes con cirrosis con varices de pequeño tamaño sin signos endoscópicos de riesgo y sin deterioro de la función hepática</b>	No eficaz en la reducción del riesgo de hemorragia Reducción del riesgo de incremento del tamaño de las varices	No aplicable	No indicación	Es posible administrar betabloqueantes Endoscopia: cada 2 años si no ha habido descompensación. Cada año si la ha habido. En pacientes con varices pequeñas que reciben tratamiento betabloqueante, no es necesario realizar endoscopias durante el seguimiento
<b>Pacientes con cirrosis y varices de tamaño medio o grande que no han sangrado nunca</b> <b>Pacientes con varices de pequeño tamaño con signos endoscópicos de riesgo o deterioro de la función hepática</b>	Reducción significativa del riesgo de primera hemorragia y de la mortalidad. Disminución del riesgo de otras complicaciones de la hipertensión portal.	Reducción significativa del riesgo de primera hemorragia	No indicación	La decisión de recibir tratamiento con ligadura endoscópica o betabloqueantes debe realizarse en función de la presencia de contraindicaciones, la preferencia de los pacientes y las facilidades del centro donde se aplica el tratamiento
<b>Pacientes con cirrosis que han superado un episodio de hemorragia por varices</b>	Reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica. Si hay respuesta hemodinámica, reducción de la mortalidad y del riesgo de otras complicaciones de la hipertensión portal.	Reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica.	Mayor reducción del riesgo de recidiva comparado con las otras alternativas. Mayor riesgo de encefalopatía. No efecto sobre la mortalidad	Tratamiento de primera elección: Tratamiento farmacológico o endoscópico. Efecto beneficioso de la asociación Tratamiento de rescate: DPPI con prótesis cubierta

- La dosis de betabloqueantes adrenérgicos debe ser titulada cuidadosamente en cada paciente hasta alcanzar la máxima dosis tolerada

**BIBLIOGRAFIA**

1. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
3. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, Molinero LM. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1116-1126.
4. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal A, Grace N, W. C. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
6. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1802-1829.
7. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
8. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
9. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923-928.
10. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
11. Cales P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, Abergel A, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:741-745.
12. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, Cavallarin G, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476-484.
13. Chen W, Nikolova D, Frederiksen S, Gluud C. Beta-blockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who have never bled (Cochrane review). *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):67 (abstract).
14. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Tavill AS, McCullough AJ. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997;112:473-482.
15. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347-361.
16. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2842-2848; quiz 2841, 2849.
17. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, Cheng JS, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:333-338.
18. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, Hellerbrand C, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:65-72.
19. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, Lai YL, Yu CJ, Chen CB, Peng CY. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:413-419.
20. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, Stanley AJ, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-833.
21. Banares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, Garcia-Pagan JC, de Diego A, Bosch J. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:79-83.
22. Banares R, Moitinho E, Matilla A, Garcia-Pagan JC, Lampreave JL, Piera C, Abalde JG, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1367-1373.
23. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2008;47:169-176.
24. Imperiale TF, Klein RW, Chalasani N. Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology* 2007;45:870-878.
25. Merkel C, Marin R, Enzo E, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, Amodio P, et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Gruppo-Triveneto per L'ipertensione portale (GTIP). *Lancet* 1996;348:1677-1681.



26. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, Genesca J, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-1266.
27. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, Ameigeiras B, Garcia D, Isla R, Landeira G, et al. Nadolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: A preliminary study. *Hepatology* 2003;37:359-365.
28. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908-914.
29. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804.
30. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386-400.
31. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, Sainz S, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-655.
32. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, Burroughs AK. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-1019.
33. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, Lai KH. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-734.
34. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-122.
35. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Albillos A, Banares R, Morillas R, Abrales JG, Bosch J. Nadolol plus isosorbide mononitrate alone or associated with band ligation in the prevention of recurrent bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *Gut* 2009;58:1144-1150.
36. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612-622.
37. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Moitinho E, Piqueras B, Bru C, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35:385-392.
38. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Ota P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-475.
39. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkens LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006;130:1643-1651.

## TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES VASCULARES: BUDD-CHIARI Y TROMBOSIS PORTAL

*Juan Carlos García-Pagán, Susana Seijo-Ríos.*

*Hemodinámica Hepática. Servicio Hepatología. ICMDM. IDIBAPS. Ciberehd. Hospital Clinic. Barcelona.*

Las enfermedades vasculares hepáticas comprenden un grupo de enfermedades que al ser relativamente poco frecuentes, siempre suponen un reto para el clínico en cuanto a su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. No obstante, en los últimos años han aparecido trabajos, con frecuencia recopilaciones de pacientes acumulados durante muchos años o bien esfuerzos multicéntricos, que han permitido avanzar en el manejo de estos pacientes. La mayoría de nuevas aportaciones se ha realizado en los dos síndromes trombóticos más frecuentes y con mayor relevancia clínica: la trombosis de las venas suprahepáticas o síndrome de Budd-Chiari (SBC) y la trombosis portal no asociada a cirrosis o a patología tumoral (TP). Entre estas aportaciones, el mejor conocimiento de la importancia de los trastornos de la coagulación ha promovido importantes cambios tanto en el diagnóstico como el en tratamiento de estos pacientes.

### **Estudio etiológico en el SBC y la TP**

El estudio exhaustivo de las alteraciones protrombóticas ha puesto claramente de manifiesto su importante papel etiopatogénico en el desarrollo de trombosis del eje esplenoportal y más aún, en el síndrome de Budd-Chiari (**Tabla 1**). Así, si bien en las descripciones más antiguas, el porcentaje de pacientes en los que la etiología del cuadro era desconocida era muy elevado, esta situación ha cambiado de forma radical.

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP) representan la causa etiológica más frecuente. No obstante, su diagnóstico está frecuentemente dificultado, al quedar enmascarado el aumento de las células sanguíneas por la presencia de hipertensión portal con la consiguiente expansión de la volemia plasmática y/o por el hiperesplenismo. En este caso, se puede llegar al diagnóstico mediante técnicas especiales, como el crecimiento espontáneo de progenitores eritropoyéticos o fundamentalmente mediante la detección de la mutación en el gen *JAK2*. La determinación de la mutación V617F del gen *JAK2* al estudio etiológico aumenta en un 20% la probabilidad de diagnosticar un síndrome mieloproliferativo subyacente. Actualmente la presencia de esta mutación constituye uno de los criterios diagnósticos de cada uno de los diferentes SMP según las guías de la OMS publicadas recientemente. Tras una búsqueda exhaustiva, en más del 90% de pacientes con SBC y en un 60-70% de los pacientes con TP existe un factor trombofílico subyacente. Otros factores trombofílicos como la mutación del factor V de Leiden, déficit de la proteína C y S, se enumeran en la **tabla 1**.

Hasta un 30-40% de los casos de TP es posible identificar factores locales predisponentes, sin embargo en el SBC son extremadamente raros. Además, en un 45% de pacientes con SBC y un 30% de pacientes con TP existe más de un factor protrombótico. Debido a la posible y frecuente asociación entre varios factores siempre debe realizarse un estudio minucioso de todos los factores etiológicos conocidos. Como veremos más adelante esto es de vital importancia ya que el hallazgo o no de un factor protrombótico sistémico tendrá implicaciones terapéuticas.

El estudio trombofílico no debe realizarse en la fase aguda de la enfermedad o durante el tratamiento con anticoagulantes orales ya que diversos factores, como las proteínas anticoagulantes, pueden estar artefactadas. De igual forma, en caso de que exista una alteración de la función hepática esta puede ocasionar un descenso en las proteínas de la coagulación debido a un déficit en su síntesis. En esta situación, la sospecha de un déficit en alguna de estas proteínas se basará en su comparación con los niveles de otros factores vitamina K dependientes. Si la disminución de los factores es global sugiere que el déficit es debido a un problema de síntesis hepática, que afectaría de forma global todos los factores vitamina K dependientes, y no a un déficit hereditario. Otra posible estrategia para llegar al diagnóstico sería realizar estudios a familiares que podrían confirmar un origen hereditario.

### **TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE BUDD-CHIARI**

El SBC es una enfermedad poco frecuente que agrupa distintas patologías cuyo punto común es la obstrucción del flujo venoso hepático debido a la oclusión de las venas suprahepáticas o de la vena cava inferior (VCI) en su segmento suprahepático. La causa más frecuente de obstrucción en Occidente es por trombosis de las mismas. La gravedad de este cuadro viene determinada por el número de venas afectadas, así como por la velocidad de instauración de las lesiones. La tendencia natural de la enfermedad es presentar varios episodios de trombosis separados en el tiempo, cuyo daño sobre el parénquima hepático se va sumando. Entre los distintos episodios las áreas de parénquima con obstrucción del flujo venoso pueden desarrollar colaterales veno-venosas que descomprimen las zonas afectadas, de tal modo que dichos episodios pueden pasar desapercibidos desde el punto de vista clínico hasta que el daño hepático es ya muy importante. En otros casos la enfermedad evoluciona de un modo brusco desde una forma leve a una grave debido a la re-trombosis de lesiones antiguas o a la trombosis de la vena porta.

Los objetivos del tratamiento del SBC son: (1) reconocer y tratar la enfermedad o condición protrombótica subyacente, (2) mantener las venas suprahepáticas permeables mediante un adecuado tratamiento anticoagulante, (3) aliviar la congestión hepática para minimizar el impacto sobre la función hepática y la aparición de síntomas derivados del desarrollo de hipertensión portal y (4) tratar

las complicaciones derivadas del desarrollo de hipertensión portal, fundamentalmente la aparición de ascitis y la prevención primaria o secundaria de la hemorragia por varices esofágicas.

### **Anticoagulación**

Todos los pacientes han de recibir tratamiento anticoagulante tan pronto como sea posible y de modo indefinido para prevenir la aparición de nuevos episodios de retrombosis. Habitualmente se utiliza acenocumarol o warfarina debido a la comodidad de su administración oral. Aunque existe pocos estudios en relación al nivel óptimo de anticoagulación crónica en pacientes con SBC, la mayoría de estudios se trata de un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3, el objetivo tradicional de la trombosis en otros lechos vasculares. La anticoagulación debe de realizarse incluso en los pacientes asintomáticos e independientemente de otros tratamientos indicados frente a la enfermedad protrombótica subyacente. No existe ningún estudio aleatorizado controlado que haya evaluado la eficacia de la utilización de anticoagulantes pero existen evidencias indirectas como la mejora en el pronóstico del SBC desde su uso o el hecho de que en la mayoría de las ocasiones se detecte una enfermedad protrombótica, que apoyan su utilización.

### **Trombolisis química**

Si el diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari se efectúa en las primeras 72 horas de su aparición, algunos autores sugieren el empleo de agentes trombolíticos, como el activador tisular del plasminógeno, urocinasa o estreptocinasa. Parece que los mejores resultados se observarían en pacientes con una estenosis corta de la vena suprahepática, cuando la trombolisis local se asocia a angioplastia y cuanto más precozmente se instaura ésta. Sin embargo, la experiencia con esta técnica es mínima y con resultados dispares. La trombolisis está contraindicada en los pacientes que presenten una enfermedad potencialmente hemorrágica o en pacientes a los que se ha realizado un procedimiento invasivo, incluso paracentesis en las 24 horas previas; y sus complicaciones pueden ser fatales. Por todo ello sólo debería plantearse en casos muy seleccionados y en centros experimentados.

### **Angioplastia/stenting vena suprahepática**

La angioplastia por vía transyugular o percutánea transhepática constituye un tratamiento efectivo y relativamente sencillo que reestablece el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas. Por desgracia, su aplicación se reduce a aquellos pacientes que presentan estenosis segmentarias parciales y cortas de las venas suprahepáticas. Estas stenosis parciales o segmentarias están presentes en el 60% de los pacientes con obstrucción de la vena cava y en 25-30% de los casos de obstrucción de las venas suprahepáticas. La limitación de esta técnica es el desarrollo de reestenosis que obliga a la realización de sucesivas angioplastias. Se ha sugerido que un tratamiento combinado con la colocación de stents puede aumentar la respuesta al tratamiento inicial y evitar la reestenosis. Las indicaciones de estos tratamientos complementarios son inciertas, debido a que no se conocen factores predictivos de reestenosis.

### **Tratamiento derivativo**

#### **Quirúrgico**

Durante mucho tiempo, el tratamiento derivativo quirúrgico fue, junto con el trasplante hepático, la única alternativa terapéutica en los pacientes con SBC. La base fisiológica consiste en convertir la vena porta en un conducto de drenaje del hígado congestivo. Aunque existe cierta controversia en la literatura, el shunt meso-cava suele preferirse frente al porto-cava latero-lateral porque es más fácil de realizar cuando existe una hipertrofia del lóbulo caudado (muy frecuente en el síndrome de SBC), y ofrece la ventaja de descomprimir el territorio esplácnico durante la fase anhepática del trasplante hepático. Para la realización de cualquiera de los dos tipos de anastomosis quirúrgicas se requiere la permeabilidad de la vena cava inferior.

La interposición de un injerto para la realización del shunt es obligada en el shunt meso-cava y necesaria en algunas ocasiones en el porto-cava latero-lateral, bien sea una vena yugular autóloga o con un injerto artificial de politetrafluoroetileno. En el caso de la existencia de trombosis portal o mesentérica, una posibilidad descrita por algunos grupos es la realización de un shunt meso-atrial (anastomosis entre la vena mesentérica y la aurícula derecha). Esta técnica también se ha utilizado en los casos con estenosis severa de la cava intrahepática por un lóbulo caudado hipertrofiado que dificulta el drenaje del territorio portal con los shunts porto-cava o meso-cava. Frecuentemente en estos pacientes existe una compresión de la vena cava intrahepática por parte del lóbulo caudado, que se encuentra hipertrofiado de modo característico en estos pacientes. Se ha de tener en cuenta este hecho, debido a que un aumento significativo de la presión de la vena cava por debajo de la estenosis puede comprometer el drenaje de un shunt quirúrgico. Se ha sugerido que la existencia de una presión > 20 mmHg en la cava infrahepática o un gradiente de presión entre la aurícula derecha y la cava infrahepática > 15 mmHg serían predictivos de una inadecuada función del shunt a menos que dicha estenosis sea corregida previamente mediante la colocación de un stent.

Diversos estudios de cohortes de pacientes con SBC no han podido evidenciar un efecto beneficioso de la cirugía derivativa sobre la supervivencia. Sin embargo, es probable que la elevada mortalidad operatoria (próxima al 25% de los pacientes) y de disfunción/trombosis del shunt (aproximadamente en un 30% de los casos), enmascaren su efecto beneficioso. De acuerdo con ello, recientemente se ha demostrado que los pacientes que sobreviven a una intervención quirúrgica y en los que el shunt se mantiene permeable tienen una excelente calidad de vida. No obstante, hoy en día tenemos una mejor alternativa terapéutica, el TIPS y por ello es excepcional la realización de una derivación quirúrgica.

### Derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)

En manos expertas, es el TIPS es un tratamiento extremadamente útil para la mayoría de los pacientes SBC en los que el tratamiento médico o la recanalización han fallado . El TIPS muestra una menor morbilidad y mortalidad que la cirugía, y, contrariamente a las derivaciones quirúrgicas, es factible en la mayoría de los pacientes con obstrucción de la VCI, y en aquellos con estenosis severa VCI. Un reciente estudio europeo multicéntrico que incluyó 124 pacientes tratados con TIPS tras el fracaso de la anticoagulación y recanalización, el SBC mostró excelente supervivencia libre de trasplante al año y a los 5 (88% y 78%, respectivamente) . Estos resultados derivan de una menor morbimortalidad y una fácil colocación del TIPS (técnicamente realizable en más del 90% de los casos en manos experimentadas) con respecto al shunt quirúrgico. El TIPS permite además la superación de la estenosis de la cava provocada por la hipertrofia del caudado.

La trombosis precoz del stent en las primeras horas no es infrecuente en los pacientes en los que se retrasa el inicio de la anticoagulación, por lo que se recomienda iniciar una perfusión de heparina sódica inmediatamente después de la punción de la vena porta . La introducción de los stents recubiertos de politetrafluoroetileno ha disminuido de forma dramática la probabilidad de desarrollar una estenosis o trombosis del TIPS . Datos recientes han mostrado una tasa de permeabilidad primaria de 67% a 1- y 2-años en stents cubiertos de PTFE frente al 19% al año y un 9% a los 2 años en los stents no recubiertos . En cualquier caso, si estas aparecen suelen ser fáciles de manejar mediante la colocación de nuevos stents si fuera necesario. Por todo ello, el TIPS se considera en la actualidad la técnica derivativa de elección ante el fracaso de la anticoagulación y recanalización .

El trasplante hepático ortotópico (THO) sigue siendo una alternativa en aquellos casos en que el TIPS no logra mejorar la evolución clínica. Aunque se ha sugerido que la colocación de un TIPS previo puede poner dificultades un THO posterior , estudios recientes han demostrado claramente que éste no empeora el pronóstico en los pacientes después del THO .

La colocación del TIPS requiere una formación especializada y puede ser mucho más compleja que en los pacientes con cirrosis hepática. En más del 45% de los casos, una punción transcava puede ser necesaria por presencia de una trombosis completa de las venas suprahepáticas .

### Trasplante hepático

El trasplante hepático ha constituido una alternativa a la cirugía derivativa ampliamente utilizada en la pasada década, con unas tasas de entre un 45 y 95% a los 5 años . Este amplio rango se debe a que las distintas series estudiadas contienen pacientes de diferente gravedad y a que se aplicasen distintos algoritmos terapéuticos en los diferentes centros. La tasa de mortalidad llega a ser de hasta un 25% . En aproximadamente la mitad de los pacientes ésta ocurre en los 2 primeros meses post-THO y se relaciona con complicaciones de la cirugía, infecciones o rechazo. Existen algunos casos de mortalidad precoz relacionados con la recurrencia temprana de la enfermedad, que se han atribuido a una insuficiente anticoagulación en el post-THO inmediato . La mortalidad tardía suele relacionarse con recurrencia o progresión de la enfermedad de base. De todos modos, es evidente que un manejo multidisciplinario de estos pacientes que incluya un tratamiento adecuado para su enfermedad hematológica es fundamental.

La recurrencia de la enfermedad post-THO es variable y puede llegar hasta un 11% según las series . Con el fin de evitar la recurrencia de la enfermedad los pacientes trasplantados por SBC deberán recibir heparina sódica a las 6 horas de la finalización de la cirugía.

Aunque el THO no parece afectar el pronóstico de la enfermedad hematológica subyacente, la historia natural de los SMP comporta un riesgo de mielofibrosis o de transformación leucémica que se incrementa con el tiempo (10% a los 15 años y 25% a los 25 años). La recurrencia post-THO en casos de hemoglobinuria paroxística nocturna es más elevada que en otras indicaciones de THO por SBC, situándose en torno a un 40% . La asociación de dos enfermedades subyacentes trombofílicas también aumenta el riesgo de recurrencia.

### Estrategia terapéutica

El tratamiento de cada paciente debe individualizarse en función de: (1) la extensión de la trombosis, (2) la severidad de la disfunción hepática, (3) la existencia de complicaciones derivadas de la hipertensión portal y (4) la enfermedad protrombótica subyacente (**Figura 1**).

- ☒ Todos los pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante lo antes posible para prevenir la aparición de nuevas lesiones trombóticas.
- En las formas fulminantes, debe evaluarse la posibilidad de trasplante hepático. El tratamiento fibrinolítico podría ser una opción válida en estos casos, aunque la evidencia al respecto es escasa. Se ha sugerido que la realización de un TIPS podría ser una opción aceptable en estos pacientes y que aumentaría las probabilidades de llegar en condiciones aceptables al trasplante hepático o incluso podría evitar la necesidad de realizarlo . En aquellos casos con contraindicaciones al trasplante el TIPS sería la única alternativa.
- Los pacientes en los que se identifique una estenosis corta, la angioplastia con o sin colocación de stents constituyen el mejor tratamiento.
- En los pacientes con formas de evolución subagudas la respuesta inicial al tratamiento médico (anticoagulantes orales y tratamiento sintomático) marcará la actitud a seguir. El resultado de la biopsia hepática puede proporcionarnos información útil para decidir la conducta a seguir, especialmente en caso de que ya exista cirrosis hepática. Cuando la biopsia únicamente

muestra congestión, sobre todo si ello se asocia a una sintomatología en remisión con escasa repercusión en los datos analíticos, es probable que el tratamiento médico conservador, con una vigilancia cuidadosa para detectar un eventual deterioro clínico, sea la mejor alternativa.

- Aquellos pacientes que presentan un progresivo deterioro clínico (ascitis refractaria, signos de insuficiencia hepática u otras complicaciones derivadas de la hipertensión portal) necesitarán el restablecimiento del retorno venoso hepático. Aunque no existe ningún estudio aleatorizado y controlado que compare el TIPS frente a la cirugía derivativa, el TIPS con prótesis recubiertas es una técnica segura y efectiva en muchos sentidos: evita la elevada morbi-mortalidad de la cirugía en estos pacientes, descomprime de un modo efectivo y duradero el territorio portal.
- En los casos en los que la descompresión no sea efectiva y la enfermedad progrese hacia la cirrosis hepática deben ser evaluados para trasplante hepático. La supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados por SBC es similar a la de los trasplantados por otras causas. La existencia de un SMP asociado no contraindica el trasplante hepático a menos que presente un mal pronóstico de su enfermedad hematológica.

## **TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS PORTAL:**

Es importante diferenciar cuando el diagnóstico de la trombosis se realiza en el momento agudo (trombosis portal aguda) o cuando esta se realiza en fase de cavernomatosis portal ya que la aproximación terapéutica tiene diferentes implicaciones.

### **Trombosis venosa portal aguda**

#### **Anticoagulación**

Tras el diagnóstico de TP aguda debe iniciarse la anticoagulación lo más precozmente posible. La recomendación de la anticoagulación se basa en la observación que la recanalización espontánea es extremadamente infrecuente o nula. En contraste, se observa una recanalización parcial o completa en torno al 40%, en series publicadas recientemente. La repermeabilización del tronco venoso portal o de una de sus ramas evita el desarrollo de hipertensión portal (y como consecuencia, de ascitis, varices esofágicas y hemorragia digestiva varicosa), con el consecuente impacto en el pronóstico de estos pacientes. El retraso en el inicio de la anticoagulación parece vital. La tasa de recanalización, parcial o completa, es del 60% en los casos en que la anticoagulación se inicia en la primera semana desde el inicio de los síntomas y sólo de un 20% cuando ésta se inicia más tarde (dentro de los primeros 30 días). Este mismo estudio mostró que la probabilidad de lograr la repermeabilización es menor cuando existe más de un factor protrombótico. Estos datos refuerzan la idea de que un estudio etiológico exhaustivo es mandatorio cuando la TP es diagnosticada, siendo necesario iniciar la anticoagulación lo más precozmente posible. La existencia de líquido libre abdominal (incluso detectado por ecografía), y la extensión de la trombosis a la vena esplénica han sido identificados como factores predictivos de ausencia de repermeabilización a pesar de emplear un tratamiento anticoagulante precoz. No existen datos sobre a partir de que momento su administración ya no es eficaz pero probablemente su administración debería intentarse si existen todavía síntomas atribuibles al cuadro de trombosis o nos encontramos en las 4 primeras semanas de evolución del cuadro. La anticoagulación se iniciará con heparina. Las heparinas de bajo peso molecular son generalmente las más utilizadas por su menor riesgo de sangrado y trombocitopenia. Una vez pasado el episodio agudo, la heparina será sustituida por anticoagulantes orales. El dolor abdominal suele remitir en 1-2 semanas. La aparición de dolor abdominal tardío puede indicar la formación de una estenosis intestinal como secuela.

Con estas medidas, incluso en pacientes con afectación trombótica extensa se puede esperar al menos una repermeabilización parcial. Por ello la indicación de terapias agresivas como la administración de fármacos trombolíticos vía sistémica o a nivel arterial mesentérico, o bien su administración *in situ* mediante acceso venoso transyugular o percutáneo transhepático, es controvertida.

La repermeabilización puede tener lugar hasta después de 4-6 meses tras el inicio de la anticoagulación. Por lo tanto, es recomendable mantener a los pacientes con anticoagulación durante al menos 6 meses, y actualmente, siguiendo las recomendaciones vigentes (comité de expertos), se aconseja un año, ya que las trombosis del territorio esplénico son consideradas trombosis de riesgo vital. Parece razonable mantener este tratamiento de forma indefinida en pacientes con enfermedad trombofílica subyacente, con antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda o con historia previa de dolor abdominal sospechoso de ser isquémico. En pacientes en los que no se dan estas circunstancias, la decisión de mantener la anticoagulación de forma indefinida es controvertida (**Figura 2**).

### **Cavernomatosis portal**

#### **Anticoagulación**

La indicación de anticoagulación en la cavernomatosis portal no es lograr la repermeabilización del vaso trombosado, que ya está fibrosado, sino evitar la aparición de nuevos episodios trombóticos en el propio eje esplenoportal, y que pueden descompensar al paciente al agravar la hipertensión portal, o bien en otros territorios vasculares (**Figura 2**). Por ello, en la cavernomatosis portal, la anticoagulación debe considerarse cuando existe un alto riesgo de recurrencia trombótica debido a una entidad procoagulante de base, o cuando existen antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda. En los pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o con varices esofágicas es recomendable retrasar el inicio de la anticoagulación hasta haber

instaurado tratamiento para prevenir la recidiva hemorrágica. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto que la anticoagulación no incrementa la gravedad ni la mortalidad de los episodios de hemorragia .

### **Prevención de la hemorragia por hipertensión portal**

#### ▮ *Hemorragia por Varices Esofágicas:*

Si bien no existen estudios controlados que hayan evaluado esta actitud, se recomienda el uso de  $\beta$ -bloqueantes no selectivos o tratamiento endoscópico para prevenir el primer episodio de sangrado . Un estudio prospectivo presentado en forma de abstract por *Kumar et al.* evalúa la eficacia en la profilaxis secundaria de los betabloqueantes y la ligadura endoscópica de varices. Ambos tratamientos son similares en cuanto a tasa de resangrado y no existen diferencias significativas en porcentaje o gravedad de los efectos secundarios (*Kumar et al.* EASL Monothematic Conference, Budapest 2009) De forma similar al manejo de pacientes con cirrosis hepática, a pesar de no existir estudios en esta población, nosotros recomendamos la utilización combinada de la ligadura endoscópica y el tratamiento con betabloqueantes en la prevención de la recidiva hemorrágica .

Tampoco hay estudios que evalúen cual es el mejor tratamiento para lograr el control del episodio agudo de hemorragia por varices gastroesofágicas. Parece razonable aplicar a estos pacientes las mismas recomendaciones que para enfermos cirróticos utilizando fármacos vasoconstrictores y /o tratamientos endoscópicos . En caso de fracaso del tratamiento médico o endoscópico, cuando la cavernomatosis esta bien establecida, el TIPS raramente puede técnicamente realizarse . La realización de anastomosis quirúrgicas derivativas de rescate debe individualizarse. Para ello habría que conocer si existen vasos permeables potencialmente derivables. En nuestra experiencia, en más de una tercera parte de pacientes con trombosis del eje esplenoportal no hay disponible un vaso derivable de calibre suficiente. Dada la frecuente concurrencia de enfermedades trombofilicas, a la hora de considerar la posible realización de una anastomosis derivativa, se debe de tener en cuenta el mayor riesgo de trombosis de la anastomosis.

En caso de hemorragia incoercible o incontrolable, en los que han fracasado o no pueden realizarse las técnicas previamente expuestas, puede intentarse la desvascularización quirúrgica selectiva de la zona responsable de la hemorragia.

#### ▮ *Colangiopatía portal:*

No existen estudios que hayan evaluado de forma prospectiva el tratamiento de esta complicación ni el impacto real de las siguientes recomendaciones que se basan en la experiencia personal y del grupo Europeo para el Estudio de las Enfermedades Vasculares Hepáticas y en la revisión de la escasa literatura disponible. Si la colangiopatía cursa de forma asintomática, excepto por colestasis, se recomienda tratar con ácido ursodeoxicólico . Si la obstrucción se ve complicada con la existencia de litiasis coledocal, en ocasiones es suficiente con la práctica de una esfinterotomía y extracción del cálculo por colangiografía endoscópica retrógrada. Si existen antecedentes de colangitis, también deberá intentarse la colangiografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía. La eficacia de la misma es dudosa si no hay litiasis coledocal asociada. En caso de persistencia o recurrencia de procesos colangíticos deberá considerarse el tratamiento mediante derivación quirúrgica del eje-esplenoportal o con prótesis insertadas a nivel coledocal. En esta última opción deberá programarse de forma periódica el recambio de la prótesis con el fin de evitar la previsible obstrucción de la misma con la consecuente recurrencia del cuadro colangítico. Se ha sugerido que el tratamiento con beta-bloqueantes no selectivos, al reducir el flujo portal, podría ser beneficioso. Sin embargo, este hecho no ha sido demostrado. Las derivaciones bilioentéricas se han descrito asociadas a una elevada morbi-mortalidad y por ello no se recomiendan .

### **Trombosis aislada de la vena esplénica**

Esta entidad causa una hipertensión portal segmentaria, limitada al territorio esplénico. En aquellos casos sintomáticos, típicamente con hemorragia por varices gástricas, estaría indicada la esplenectomía que suele ser curativa.

### **Embarazo en pacientes con SBC y TP**

El manejo de estas pacientes es triple: (1) prevención del posible empeoramiento de la trombosis por el estado protrombótico característico del embarazo, (2) tratamiento de la enfermedad protrombótica de base y, (3) prevención y tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal.

La anticoagulación debe ser mantenida en el SBC y en la TP si existe un factor protrombótico subyacente. Los anticoagulantes orales presentan un elevado riesgo de abortos (14.6-56%) y malformaciones congénitas (30%), por lo que se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular, que deben ser iniciadas lo más precozmente posible .

No existen apenas datos del manejo de la hipertensión portal durante el embarazo, por lo que parece razonable aplicar las mismas medidas preventivas y terapéuticas de la cirrosis hepática. Los betabloqueantes, a pesar de su riesgo, aunque ocasional, de retardo de crecimiento intrauterino y bradicardia fetal, deben ser considerados como la primera línea en la profilaxis primaria. La ligadura endoscópica asociada a betabloqueantes sería una alternativa adecuada en la profilaxis secundaria.

El embarazo en pacientes con SBC suele seguir un curso normal, debido a un buen control del SBC y de la enfermedad de base, una adecuada anticoagulación y eficientes tratamientos descompresivos, así como un cuidadoso seguimiento y manejo de la gestación y del parto. Sin embargo, en los casos de SBC graves o de mal control el pronóstico del embarazo empeora

notablemente . Por el contrario, el pronóstico del feto es peor. La tasa de pérdidas fetales antes de la semana 20 de gestación es significativamente superior en comparación con a las mujeres sanas, y de las gestaciones que alcanzan la semana 20, un 76% presentan un parto pretérmino, pero sin embargo el pronóstico fetal en estos casos es bueno .

El embarazo en pacientes con TP suele seguir un curso normal. En caso de hemorragia digestiva por varices, el pronóstico materno es bueno, pero no así el fetal. La incidencia de aborto, fetos pequeños para la edad gestacional y muerte perinatal es mayor en estas mujeres .

En ambos casos se recomienda el parto vaginal ante el elevado riesgo asociado a la cesárea por la posible presencia de varices pélvicas, el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica y ascitis postoperatoria .

**Tabla 1:** Causas protrombóticas a descartar ante un paciente con un síndrome de Budd-Chiari o con una trombosis portal no cirrótica no tumoral.

### **Alteraciones Trombofilicas Adquiridas**

Síndromes mieloproliferativos primarios (SMP)

    Policitemia vera (PV)

    Trombocitema esencial (TE)

    Mielofibrosis primaria (MP)

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Enfermedad de Behçet

Enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, Celiaquía)

Hiperhomocisteinemia

### **Alteraciones Trombofilicas Hereditarias**

Mutación del Factor V Leiden

Mutación G20210A del gen de la protrombina

Déficit de proteína C

Déficit de proteína S

Déficit de antitrombina III

### **Factores Locales (en la trombosis portal)**

Lesiones inflamatorias focales

    Onfalitis neonatal

    Diverticulitis

    Apendicitis

    Pancreatitis

    Úlcera duodenal

    Colecistitis

Lesiones en el sistema venoso portal

    Esplenectomía

    Colectomía

    Gastrectomía

## Síndrome de Budd-Chiari. Tratamiento

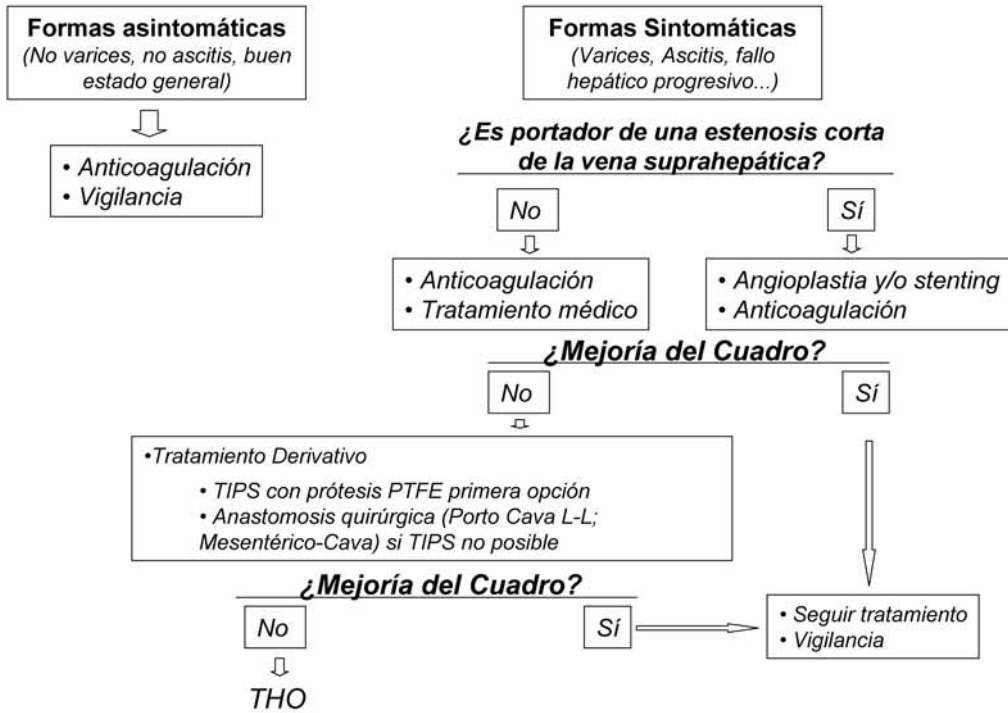


Figura 1. Algoritmo terapéutico en el Síndrome de Budd-Chiari.

## Trombosis Portal: Anticoagulación

- **Trombosis Portal Aguda**
  - Inicio Anticoagulación lo más precozmente posible.
  - Duración de la Anticoagulación:
    - Si patología protrombótica de base: de por vida.
    - No patología protrombótica: Stop anticoagulación a los 6 meses -1 año.
- **Cavernomatosis Portal**
  - Anticoagulación si:
    - Enfermedad protrombótica subyacente.
    - Antecedentes de otras manifestaciones trombóticas.

Figura 2. Indicación de anticoagulación en la trombosis portal.



## Reference List

1. Bittencourt PL, Couto CA, Ribeiro DD. Portal vein thrombosis and budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis* 2009 Feb;13(1):127-144.
2. Denninger MH, Helley D, Valla D, Guillin MC. Prospective evaluation of the prevalence of factor V Leiden mutation in portal or hepatic vein thrombosis [letter; comment]. *Thromb Haemost* 1997 Oct;78(4):1297-1298.
3. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, et al. Factor V leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with budd-chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000 Oct 1;96(7):2364-2368.
4. Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009 Aug 4;151(3):167-175.
5. Garcia-Pagan JC, Hernandez-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2008 Aug;28(3):282-292.
6. Primignani M, Mannucci PM. The role of thrombophilia in splanchnic vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2008 Aug;28(3):293-301.
7. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 1985 Sep;103(3):329-334.
8. De S, V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(5):411-418.
9. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008 May 15;111(10):4922-4929.
10. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007 Aug 15;110(4):1092-1097.
11. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009 May;49(5):1729-1764.
12. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):587-591.
13. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005 Mar;41(3):603-608.
14. Valla DC. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Gut* 2008 Oct;57(10):1469-1478.
15. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 Jan 1;353:1167-1173.
16. Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008 Aug;28(3):259-269.
17. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003 Oct;38(4):793-803.
18. Campbell DA, Jr., Rolles K, Jamieson N, O'Grady J, Wight D, Williams R, et al. Hepatic transplantation with perioperative and long term anticoagulation as treatment for Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1988 Jun;166(6):511-518.
19. Half G, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Starzl TE. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990 Jan;211(1):43-49.
20. Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004 Jan;40(1):172-180.
21. Fisher NC, McCafferty I, Dolapci M, Wali M, Buckels JAC, Olliff SP, et al. Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting [see comments]. *Gut* 1999 Apr;44(4):568-574.
22. Valla D, Hadengue A, El Younsi M, Azar N, Zeitoun G, Boudet MJ, et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997 Apr;25(4):814-819.
23. Bilbao JI, Pueyo JC, Longo JM, Arias M, Herrero JI, Benito A, et al. Interventional therapeutic techniques in Budd-Chiari syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997 Mar;20(2):112-119.
24. Pisani-Ceretti A, Intra M, Prestipino F, Ballarini C, Cordovana A, Santambrogio R, et al. Surgical and radiologic treatment of primary Budd-Chiari syndrome. *World J Surg* 1998 Jan;22(1):48-53.
25. Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome. *Br J Surg* 1995 Aug;82(8):1023-1030.
26. Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S, Cameron JL, Maddrey WC. Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)* 1982 Jul;61(4):199-218.
27. Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001 Apr;233(4):522-527.
28. Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994 Mar;115(3):276-281.
29. Orloff MJ, Girard B. Long term results of treatment of Budd-Chiari syndrome by side to side portacaval shunt. *Surg Gynecol Obstet* 1989 Jan;168(1):33-41.

30. Henderson JM, Warren WD, Millikan WJ, Jr., Galloway JR, Kawasaki S, Stahl RL, et al. Surgical options, hematologic evaluation, and pathologic changes in Budd-Chiari syndrome. *Am J Surg* 1990 Jan;159(1):41-48.
31. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003 Mar;38(3):364-371.
32. Shaked A, Goldstein RM, Klintmalm GB, Drazan K, Husberg B, Busuttil RW. Portosystemic shunt versus orthotopic liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1992 Jun;174(6):453-459.
33. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999 Jul;30(1):84-89.
34. Madsen Ms, Petersen TH, Sommer H. Segmental Portal Hypertension. 204(1) ed. 1986. 72-77.
35. Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008 Sep;135(3):808-815.
36. Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Suarez Y, Moitinho E, Cervantes F, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002 Jan;35(1):132-139.
37. Otal P., Smayra T., Bureau C, Peron JM, Chabbert V., Chemla P., et al. Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(1):141-147.
38. Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, Bosch J, et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004 Nov;40(5):1197-1202.
39. Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, Matalon TA, Kaur S, Rosenblate H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems [see comments]. *Am J Gastroenterol* 1999 Mar;94(3):603-608.
40. Blum U, Rossle M, Haag K, Ochs A, Blum HE, Hauenstein KH, et al. Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1995 Dec;197(3):805-811.
41. Ryu RK, Durham JD, Krysl J, Shrestha R, Shrestha R, Everson GT, et al. Role of TIPS as a bridge to hepatic transplantation in Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 1999 Jun;10(6):799-805.
42. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez-Abraldes J, Real M, Moitinho E, Gilabert R, et al. Stenosis of the suprahepatic inferior vena cava as a complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Budd-Chiari patients. *Liver Transpl* 2001 Jul;7(7):649-651.
43. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Maley WR, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007 Sep;13(9):1285-1294.
44. Cruz E, Ascher NL, Roberts JP, Bass NM, Yao FY. High incidence of recurrence and hematologic events following liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Clin Transplant* 2005 Aug;19(4):501-506.
45. Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006 Mar;44(3):520-528.
46. Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, Muiesan P, Portmann B, Mufti GJ, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Transplantation* 2002 Mar 27;73(6):973-977.
47. Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, Gebel M, Flemming P, Georgii A, et al. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology* 1995 May;21(5):1337-1344.
48. Melear JM, Goldstein RM, Levy MF, Molmenti EP, Cooper B, Netto GJ, et al. Hematologic aspects of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with special reference to myeloproliferative disorders. *Transplantation* 2002 Oct 27;74(8):1090-1095.
49. Bahr MJ, Schubert J, Bleck JS, Tietge UJ, Boozari B, Schmidt RE, et al. Recurrence of Budd-Chiari syndrome after liver transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transpl Int* 2003 Dec;16(12):890-894.
50. Kuo PC, Johnson LB, Hastings G, Pais SO, Plotkin JS, Orens JB, et al. Fulminant hepatic failure from the Budd-Chiari syndrome. A bridge to transplantation with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Transplantation* 1996 Jul 27;62(2):294-296.
51. de FR. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005 Jul;43(1):167-176.
52. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006 Jun;26(5):512-519.
53. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;6(12):1412-1417.
54. Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis: a prospective multicenter follow-up study. in press ed. 2009.
55. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007 Nov;102(11):2464-2470.
56. Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000 Sep;32(3):466-470.

57. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001 Jan 1;120(2):490-497.
58. Spaander MC, Darwish MS, van Buuren HR, Hansen BE, Kuipers EJ, Janssen HL. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2008 May;67(6):821-827.
59. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Mar 15;23(6):767-775.
60. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003 Jun;37(6):1302-1308.
61. Vibert E, Azoulay D, Aloia T, Pascal G, Veilhan LA, Adam R, et al. Therapeutic strategies in symptomatic portal biliopathy. *Ann Surg* 2007 Jul;246(1):97-104.
62. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
63. Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes. *Journal of Hepatology* (in press) 2009.
64. Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy. *Semin Liver Dis* 2008 Aug;28(3):315-327.

## DIAGNÓSTICO DE LA PBE

*José Such*

*Jefe de Sección de Hepatología*

*Hospital general Universitario de Alicante*

### Introducción:

Se define a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) como a la infección de líquido ascítico (LA) que se produce en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal de potencial tratamiento quirúrgico, tales como perforaciones de víscera hueca o abscesos. Es una complicación que tiene lugar de forma casi exclusiva en pacientes con cirrosis, aunque se ha descrito ocasionalmente en otros contextos, como la ascitis del síndrome nefrótico o en ascitis neoplásica, y se debe sospechar ante la presencia de síntomas y signos sugestivos de la infección, si bien debe descartarse en otras situaciones clínicas que describiremos más adelante.

### Clínica

La sintomatología de los episodios de PBE es variable, y puede oscilar entre un cuadro completo peritoneal, con dolor intenso, signos de irritación peritoneal, fiebre, etc., a un cuadro completamente asintomático, que puede presentarse en aproximadamente el 13% de los casos, probablemente debido a que la presencia de ascitis evita el contacto de las láminas visceral y parietal peritoneales. Por ello, es necesario tener un alto nivel de sospecha de esta complicación y hacer una paracentesis diagnóstica en las situaciones clínicas que detalla la Tabla 1 y siempre que existan dudas sobre la situación clínica del paciente.

La fiebre es probablemente el signo clínico más frecuente en pacientes con PBE. Su presencia debe hacer sospechar al clínico la existencia de PBE, y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico e inicio de tratamiento adecuado debe ser lo más corto posible, puesto que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico empeora el pronóstico.

### Diagnóstico

Dada la falta de clínica claramente relacionada con la PBE, el diagnóstico de esta entidad se basa en el análisis del LA obtenido mediante paracentesis. Se trata de una técnica sencilla, prácticamente a salvo de complicaciones, siempre que se practique en las condiciones adecuadas, tras el entrenamiento necesario. Por lo general se practica en fosa ilíaca izquierda, con las necesarias medidas de esterilidad y evitando la proximidad de cicatrices postquirúrgicas previas, puesto que en la proximidad de las mismas puede haber adherencias de asas intestinales en el peritoneo parietal.

#### *Indicaciones de paracentesis*

De forma genérica, debe practicarse una paracentesis diagnóstica en todos los pacientes con ascitis i) en el momento de su ingreso hospitalario, incluso en aquellos sin síntomas, puesto que hasta el 20% de los pacientes muestran una PBE comunitaria en el momento de su ingreso hospitalario; ii) en pacientes con hemorragia digestiva, ya sea como causa de ingreso o si la presenta durante la hospitalización, puesto que es una complicación frecuente en estos casos; iii) ante cualquier cambio en el estado clínico del paciente sin causa aparente, tales como episodios de encefalopatía, cambios de la función renal, hipotensiones no explicadas, etc. La Tabla 1 resume lo descrito hasta ahora para la realización de una paracentesis diagnóstica.

Los parámetros analíticos a solicitar en el LA son distintos si lo que se pretende es evaluar a un paciente con una ascitis de debut para establecer su origen, o en el proceso de diagnóstico de una PBE. De forma resumida la Tabla 2 indica los parámetros de uso en cada una de las circunstancias, si bien nuestro interés en este capítulo se centra en el diagnóstico de la PBE.

#### *Recuento de leucocitos polimorfonucleares*

De forma conceptual, nuestro interés se centra no tanto en la presencia de un microorganismo en LA en un cultivo en un paciente con cirrosis, como en la respuesta celular del paciente frente al mismo, puesto que como veremos más adelante, puede existir, y es frecuente, una discrepancia entre el cultivo y el recuento de PMNs. Por tanto, el diagnóstico de PBE se establece cuando el recuento de leucocitos polimorfonucleares (PMNs) en LA supera la cifra de 250/ $\mu$ L. En este caso debe iniciarse el tratamiento inmediatamente sin esperar al resultado del cultivo. Se ha descrito que el tratamiento diurético eficaz, esto es, el que consigue eliminar progresivamente la ascitis, puede incrementar la cifra de leucocitos en el LA por un efecto de concentración del LA, pero este procedimiento no afecta a la cifra de PMNs, por lo que el diagnóstico de PBE se basa también en el recuento de PMNs en los pacientes en tratamiento diurético. En aquellos casos de ascitis hemorrágica (>10.000 hematías/ $\mu$ L) ya sea de origen traumático como espontáneo como en los casos de neoplasia concomitante, debe descontarse 1 PMN por cada 250 hematías.

Puesto que el recuento de PMNs necesita unas horas en los laboratorios hospitalarios, con la posibilidad de que el resultado se reciba cuando el clínico al cargo del paciente ya no esté en el hospital, recientemente ha habido un debate en la literatura sobre si la utilización de tiras reactivas para la cuantificación de PMNs permite el diagnóstico precoz de la PBE en la cabecera del paciente. De forma ideal este procedimiento permitiría acortar considerablemente el tiempo de diagnóstico, y por tanto el inicio inmediato del tratamiento. Sin embargo, teniendo en consideración los artículos publicados en la literatura con la utilización de este sistema, se puede apreciar que hay un 20.5% de falsos negativos, lo que implica que un porcentaje importante de los pacientes no han recibido el tratamiento necesario. Además, un artículo reciente efectuado con un amplio grupo de pacientes con ascitis ha demostrado que las tiras reactivas actuales no deben sustituir el recuento de PMNs. Probablemente el principal problema de este método diagnóstico es que se han usado en LA tiras diseñadas para orina. Es probable que cuando estén disponibles tiras diagnósticas diseñadas específicamente para LA, los resultados sean distintos.

Los pacientes con ascitis refractaria que acuden periódicamente a que se les practique una paracentesis evacuadora tienen un bajo índice de PBE. En un estudio prospectivo recientemente publicado incluyendo 2123 paracentesis en 1041 pacientes confirmó que la incidencia de PBE en pacientes externos asintomáticos era muy baja, en este estudio del 0.57%. Aun así, la identificación de estos pacientes es imprescindible por razones obvias, por lo que es inexcusable la realización de un recuento de PMNs en LA en todos los pacientes a los que se deba practicar por una razón u otra una paracentesis diagnóstica o evacuadora, y con mayor motivo si el paciente está sintomático. En este último grupo de pacientes debe realizarse, además el cultivo del LA con los medios adecuados.

#### *Cultivo del líquido ascítico*

El cultivo del LA permite identificar al microorganismo responsable de la infección en aquellos casos en los que está en condiciones de viabilidad suficientes como para poder crecer en cultivo. Esto no siempre sucede probablemente por dos razones: en primer lugar porque el inóculo bacteriano suele ser muy bajo en la PBE, y en segundo lugar porque mientras la bacteria está en el LA está sufriendo la agresión continua de los sistemas bactericidas inespecíficos del LA, basados en la actividad del sistema del complemento que inducen la opsonización bacteriana. Este último hecho justifica que los pacientes con un déficit en este sistema de defensa en LA estén predispuestos al desarrollo de una PBE.

Inicialmente el cultivo de LA se llevaba a cabo de modo similar al método usado para cultivar líquidos con alto número de colonias, tales como cuadros de peritonitis quirúrgicos o colecciones purulentas, sembrando parte del líquido obtenido en placas de agar. Este método daba resultados pobres puesto que como hemos indicado más arriba, la PBE es una infección con un bajo número de colonias por unidad de volumen. Runyon y cols. Demostraron hace años que la inoculación del LA en frascos de hemocultivo aumenta la sensibilidad del cultivo, que pasa de 51 al 82%. Además, el momento de la inoculación del LA en los frascos de hemocultivo es también un factor relevante. El retraso en la siembra reduce claramente la sensibilidad del método, probablemente por las mismas razones de opsonización a que hacíamos referencia más arriba. De modo que debe inocularse el LA en el medio inmediatamente tras ser obtenido. La combinación del resultado del cultivo y de la respuesta neutrocítica en LA da lugar a una serie de combinaciones de datos que están expuestas en la Tabla 2 con sus distintas significaciones.

Es conveniente practicar simultáneamente un hemocultivo en pacientes con sospecha de PBE, puesto que puede ser positivo en aproximadamente el 40% de los casos.

#### *Otras determinaciones*

La tinción de Gram permite la identificación de la bacteria cuando la concentración de los microorganismos es superior a 10,000 por mL. En los pacientes con PBE la concentración de bacterias es baja (1 por mL) y por tanto, la tinción de Gram es habitualmente negativa. Su uso no tiene interés clínico en la actualidad para el diagnóstico de la PBE, pero puede ser de interés cuando se sospeche una peritonitis secundaria, puesto que en este contexto la presencia bacteriana es múltiple y masiva.

Antes de que el recuento de PMNs se convirtiera en el "gold standard" para el diagnóstico de la PBE se valoraron otros parámetros, tales como la medición de pH o el lactato. Sin embargo, estas determinaciones tienen una baja sensibilidad y especificidad y han sido abandonadas a lo largo del tiempo.

Un grupo especial de pacientes con cirrosis lo constituyen aquellos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En estos casos pueden desarrollarse episodios de PBE por hongos o en los que la peritonitis tuberculosa puede ser más frecuente. En estos casos deben realizarse los cultivos adecuados para micobacterias.

La tuberculosis peritoneal es una causa poco habitual de ascitis, aunque se puede asociar a pacientes con cirrosis alcohólica, especialmente en aquellos casos en los que predomina la malnutrición. Debe sospecharse este cuadro ante un paciente febril con

ascitis linfocítica, y en este caso deben realizarse los cultivos adecuados, cuyo resultado sin embargo, puede demorarse hasta 6 semanas. La determinación de adenosina deaminasa (ADA) puede ser útil para el diagnóstico de la pleuritis y peritonitis tuberculosa, pero la coexistencia de ascitis de origen cirrótico disminuye considerablemente la utilidad de este parámetro .

### Situaciones clínicas

#### *Bacteriascitis*

Se denomina bacteriascitis a la presencia de un cultivo positivo de LA en presencia de un recuento de PMNs inferior a 250/ $\mu$ L, es decir, sin evidencias de respuesta celular frente a la presencia bacteriana . Puede corresponder a las fases iniciales de una PBE, o bien a la presencia transitoria de una bacteria en LA inmediatamente antes de ser opsonizada y destruida. Hay evidencias de que la traslocación bacteriana puede tener lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes con cirrosis y ascitis, sin que lleguen a desarrollar infecciones , por lo que ambas opciones son posibles. La actitud a seguir frente a esta situación clínica varía en función de que exista clínica peritoneal o no. En caso de presencia de signos sugestivos de infección, debe tratarse al paciente y repetir la paracentesis al cabo de unas horas. En ausencia de clínica puede mantenerse al paciente en observación y repetir la paracentesis al cabo de unas horas y entonces actuar en consecuencia.

#### *Peritonitis bacteriana espontánea y secundaria*

Si bien la gran mayoría de los episodios de peritonitis bacteriana en pacientes con cirrosis y ascitis son espontáneos, puede darse el caso de que en realidad sea secundaria a la existencia de un foco séptico intraabdominal. El diagnóstico diferencial de ambas entidades resulta vital, puesto que la mortalidad de un episodio de peritonitis bacteriana secundaria (PBS) no tratada adecuadamente es prácticamente del 100%, y al contrario, la realización de una laparotomía no necesaria a un paciente con PBE puede empeorar gravemente su pronóstico.

Debe sospecharse la existencia de una PBS cuando en el LA se dan determinados criterios analíticos que se describen en la Tabla 2. De forma general, debe sospecharse una PB secundaria cuando la cifra de proteínas totales en LA es superior a 10 g/L, la LDH de LA es superior a la plasmática y la cifra de glucosa es inferior a 50 mg/dL. Estos hallazgos deben cambiar el planteamiento de estudio del paciente y buscar cuidadosamente el origen de la infección, puesto que la ausencia de un tratamiento etiológico es casi siempre fatal. Es frecuente sin embargo que en una primera paracentesis no se soliciten todas aquellas determinaciones que conduzcan al diagnóstico de la PB secundaria, y que haga falta una segunda, o bien que en la muestra enviada al laboratorio podamos ordenar nuevas determinaciones que orienten el diagnóstico. La falta de descenso de PMNs durante el tratamiento o el empeoramiento clínico deben hacer sospechar también esta posibilidad diagnóstica.

#### *Bacterascitis polimicrobiana*

Corresponde a la punción accidental de un asa, lo que justifica la presencia polimicrobiana en ausencia del componente leucocitario. Es conveniente vigilar al paciente y repetir la paracentesis al cabo de poco tiempo. Generalmente no tiene consecuencias clínicas.

### **Bibliografía Reference List**

1. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, de la Mata M, Planas R, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:37-46.
2. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12:710-715.
3. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-2261.
4. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-358.
5. Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
6. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.

7. Albillos A, Cuervas Mons V, Millan I, Canton T, Montes J, Barrios C, et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:134-140.
8. Hoefs JC. Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1981;1:249-254.
9. Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thevenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275-1281.
10. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
11. Runyon BA. Strips and tubes: Improving the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;37:745-747.
12. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:634-637.
13. Such J, Guarner C, Enriquez J, Rodriguez JL, Seres I, Vilardell F. Low C3 in cirrhotic ascites predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80-84.
14. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
15. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, McHutchison JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 1990;28:2811-2812.
16. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
17. Cappell MS, Shetty V. A multicenter, case-controlled study of the clinical presentation and etiology of ascites and of the safety and clinical efficacy of diagnostic abdominal paracentesis in HIV seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2172-2177.
18. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24:1408-1412.
19. Such J, Frances R, Munoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36:135-141.

## TRATAMIENTO DE LA PBE

*Dr. Carlos Guarnier  
Unidad de Hepatología  
Servicio de Patología Digestiva  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cirrosis, especialmente aquellos con peor función hepática, desarrollan infecciones bacterianas que condicionan su evolución clínica<sup>1</sup>. De entre ellas, la infección del líquido ascítico es una de las más frecuentes y de las que confiere un peor pronóstico. La PBE se define como la infección de líquido ascítico en ausencia de perforación o foco séptico intraabdominal aparente<sup>1</sup>. En realidad, se trata de una de las complicaciones más graves de la cirrosis y una de las causas más frecuentes de morbimortalidad. La importancia de un buen manejo clínico de los pacientes infectados se demuestra con la drástica reducción en la mortalidad observada, que ha descendido del 100% de los casos en la década de los 70, al 10-20% en la actualidad. En la figura 1 se muestra un esquema de la actitud diagnóstica y terapéutica ante el paciente con sospecha de PBE.

### TRATAMIENTO

La peritonitis bacteriana espontánea se considera una complicación grave en el paciente cirrótico con ascitis, por lo que se trata de una entidad que requiere tratamiento hospitalario<sup>2</sup>. El tratamiento se basará en unas medidas de soporte, tratamiento antibiótico inicialmente empírico y de amplio espectro<sup>1</sup>, expansión con albúmina como prevención del síndrome hepatorenal y, finalmente, la evaluación de la respuesta al tratamiento (tabla 1).

#### Medidas generales

Dependiendo del estado general y de la estabilidad del paciente, convendrá colocar vías intravenosas, fluidoterapia e incluso fármacos vasoactivos en aquellos pacientes que se encuentren en situación de shock séptico. En casos excepcionales puede ser necesaria incluso una vigilancia intensiva.

No hay estudios que demuestren la eficacia de la retirada del tratamiento diurético en pacientes con PBE. De todas formas, dada la asociación de este tratamiento con el desarrollo de insuficiencia renal en el cirrótico y el mal pronóstico que confiere la disfunción en la PBE, es una medida generalmente recomendada. Tampoco hay datos en la literatura de cuando está indicada la reintroducción del diurético.

El papel de la paracentesis evacuadora en el contexto de una PBE no está establecido. Por una parte, ésta permitiría una evacuación del germen patógeno y de los mediadores de la inflamación que confieren una alteración del estado hemodinámico y que puede conducir a la disfunción renal y al síndrome hepatorenal. Por otro lado, una paracentesis evacuadora puede precipitar el desarrollo de insuficiencia renal a causa de la alteración hemodinámica que provoca la rápida pérdida de volumen. En cualquier caso, no se recomienda su realización y debe limitarse a la extracción de un máximo de 4 litros en pacientes con ascitis a tensión.

En cualquier paciente cirrótico, pero especialmente en aquellos con ascitis y en el contexto de una PBE, debe evitarse el uso de fármacos nefrotóxicos, como los aminoglicósidos y los anti-inflamatorios no esteroideos.

Tanto la insuficiencia renal como la PBE son factores desencadenantes de encefalopatía. Sin embargo, hasta la actualidad no se ha demostrado que su prevención tenga ningún efecto beneficioso en la evolución de la insuficiencia renal ni en la supervivencia del paciente. De todos modos, se recomienda el uso de lactulosa o lactitol como prevención de forma rutinaria.

#### Tratamiento antibiótico empírico

El tratamiento antibiótico debe iniciarse inmediatamente tras el diagnóstico, ya que mejora el pronóstico. Para ello, puede ser muy útil el empleo de tiras reactivas como las utilizadas para el sedimento de orina ya que nos darán una aproximación diagnóstica en la cabecera del paciente. Este resultado debe ser confirmado posteriormente con el recuento de PMN en líquido ascítico ( $\geq 250/\text{mm}^3$ ) pero el tratamiento antibiótico se habrá iniciado de forma precoz.

El antibiótico empírico deberá tener una amplia cobertura para enterobacterias y estreptococos, principales causantes habituales de PBE<sup>2</sup>, y se debe mantener hasta 24-48 horas después de confirmar la resolución de la infección. Habitualmente un mínimo de 5 días.

Requieren tratamiento tanto los pacientes con PBE con cultivo positivo, como con cultivo negativo o aquellos con bacteriascitis sintomática. No está definida en la literatura la necesidad de tratamiento en los casos de bacteriascitis polimicrobiana, por lo que la decisión debe individualizarse según la situación clínica del paciente.



**Principales opciones terapéuticas (tabla 2):**

- **Cefalosporinas de 3ª generación:** son el tratamiento de elección en la PBE<sup>3</sup>. Se ha demostrado que consiguen un alto porcentaje de resolución de la infección (hasta un 90%), un aumento de la supervivencia y, además, reducen el número de complicaciones (sobretudo la nefrotoxicidad que se observaba con el uso de aminoglicósidos). La cefotaxima a dosis de 2g/12 horas y la ceftriaxona 1-2g/día son los fármacos más utilizados.
- **Amoxicilina-clavulánico:** a dosis de 1g/8 horas en perfusión endovenosa ha demostrado ser tan eficaz como las cefalosporinas<sup>4</sup>, permitiendo además el paso de tratamiento a vía oral tan pronto como se observe una mejoría clínica. Además, tiene la ventaja de ser mucho más económico que las pautas anteriores. La mayor cobertura de la amoxicilina-clavulánico sobre los CGP (enterococos) puede reportar un beneficio adicional en pacientes en profilaxis con quinolonas. Datos recientes sobre la hepatotoxicidad de este fármaco podrían limitar su utilización.
- **Ofloxacino oral:** en pacientes infectados pero con una situación clínica estable (sin encefalopatía, hemorragia digestiva o íleo paralítico), sin compromiso hemodinámico y sin deterioro de la función renal, se ha demostrado que el uso de quinolonas orales como ofloxacino 400 mg/12 horas puede ser tan efectivo como el tratamiento con cefalosporinas endovenosas en el tratamiento de la PBE<sup>5</sup>. Esta pauta disminuye el coste del tratamiento y permite mantener tratamiento oral desde el primer momento. Este tratamiento no es adecuado en pacientes en profilaxis con quinolonas, ya que en la mayoría de los casos el germen será resistente.
- **Ciprofloxacino:** la administración de ciprofloxacino endovenoso (200 mg/ 12 horas durante 7 días) u oral (500 mg/ 12 horas durante 5 días) tras dos días de tratamiento endovenoso es efectivo en el tratamiento de la PBE<sup>6</sup>. Sin embargo, tampoco puede ser utilizado en pacientes que están en profilaxis con quinolonas.

En la actualidad, se está apreciando que casi en una tercera parte de los pacientes con PBE es necesario el cambio del antibiótico empírico por falta de respuesta, especialmente si la PBE es de adquisición intrahospitalaria<sup>7</sup>. Es posible que en el futuro se tengan que diseñar pautas de antibióticos empíricos con una cobertura más amplia, como carbapenemes, en los pacientes con PBE nosocomial.

**Expansión del volumen plasmático con albúmina**

Las principales complicaciones en el paciente cirrótico con PBE son el deterioro de la función hepática y de la función renal, que viene definido actualmente con la denominación de "acute on chronic". De hecho, estos son los principales factores predictivos de mortalidad<sup>3</sup>. El síndrome hepatorenal puede ocurrir hasta en un 30% de los pacientes.

Un estudio ha demostrado que la expansión de volumen plasmático con albúmina intravenosa, a dosis de 1'5 mg/Kg de peso el primer día y 1mg/kg de peso a las 48 horas del diagnóstico, reduce la incidencia de insuficiencia renal y mejora la supervivencia de los pacientes con PBE<sup>8</sup>. Probablemente, esto sea especialmente beneficioso en pacientes con peores factores pronóstico, es decir, elevación de la urea plasmática (BUN >30 mg/dl) o de la bilirrubina sérica (>4 mg/dl) en el momento del diagnóstico de la infección. Datos recientes parecen confirmar estos datos. La perfusión de albúmina debe ser lenta, en unas 6 horas, y en pacientes con antecedente de cardiopatía o elevado riesgo de insuficiencia cardíaca puede ser recomendable la monitorización de la PVC antes de iniciar el tratamiento. En la actualidad, la infusión con cristaloides u otros coloides no parece prevenir la disfunción renal, por lo que es recomendable la infusión de albúmina especialmente en los pacientes con peor pronóstico.

**Evaluación de la respuesta al tratamiento**

El tratamiento se considera efectivo cuando se observa una reducción del recuento de PMN en líquido ascítico < 250/mm<sup>3</sup>, la normalización del hemograma y la negativización del cultivo del líquido ascítico<sup>9</sup>.

En caso de no resolución (10%), se debe proceder al cambio de tratamiento antibiótico de forma empírica o, si es posible, en función del antibiograma<sup>2</sup>. Aún así, la mortalidad en estos casos es mucho más elevada (50-80%)<sup>9</sup>. Por ello, se recomienda realizar una paracentesis de control a las 48 horas del inicio del tratamiento antibiótico para detectar el fallo del tratamiento de forma precoz<sup>2</sup>. Aunque este dato no ha sido validado por ningún estudio, se considera que el recuento de PMN debe disminuir un mínimo de un 25%. Con esta estrategia, la curación de la PBE se consigue hasta en un 80-90% de los casos y la supervivencia a los 30 días por lo menos en el 80%<sup>1</sup>.

Además del cambio de antibiótico, en caso de fracaso terapéutico se debe valorar siempre la posibilidad de PBS<sup>1</sup>, si es necesario mediante técnicas de imagen.

**PRONOSTICO**

En las últimas décadas se ha producido una notable disminución en la mortalidad de los pacientes cirróticos que desarrollan una PBE. En la actualidad la mortalidad es del 20-30% según las series<sup>10</sup>. Esta disminución es debida al elevado índice de sospecha de la infección y el diagnóstico precoz mediante la paracentesis, el inicio también precoz de antibióticos no nefrotóxicos, y al mejor manejo y control del paciente.

El 40-70% de los pacientes que sobreviven a un primer episodio de PBE tienen una alta probabilidad de recidiva de la infección en el primer año de seguimiento, siendo la supervivencia del 30% al año y del 20% a los dos años<sup>11</sup>. Por este motivo, todo paciente que presente un primer episodio de PBE debe ser evaluado para trasplante hepático y seguir tratamiento profiláctico.

## PROFILAXIS

Es muy importante prevenir las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos, principalmente en los pacientes hospitalizados, por el mayor riesgo que presentan de infección. Son medidas útiles (tabla 3), que se deberían aplicar a todos los pacientes, la abstinencia alcohólica, reducir la estancia hospitalaria, conseguir un estado nutricional adecuado y evitar instrumentalización innecesaria. No obstante, la administración de antibióticos es la medida profiláctica más efectiva<sup>1</sup>.

El objetivo de la profilaxis antibiótica es conseguir una decontaminación intestinal selectiva, es decir, inhibir los bacilos aerobios gramnegativos de la flora intestinal preservando las bacterias comensales. Esto se consigue con la administración de antibióticos orales poco absorbibles como el norfloxacino.

Actualmente se consideran candidatos a recibir profilaxis antibiótica los siguientes grupos de pacientes (tabla 4):

### 1. Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva

Los pacientes con hemorragia digestiva presentan una elevada incidencia de PBE y otras infecciones bacterianas. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica en estos pacientes, ya que disminuye de forma drástica la incidencia de infecciones y mejora la supervivencia. La pauta más aceptada es la administración de norfloxacino 400 mg/12h vo (disminuye la incidencia de infecciones de un 40% a un 10%)<sup>12</sup>. El uso de antibióticos por vía parenteral (ciprofloxacino, amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona, etc.) ha demostrado una eficacia similar al norfloxacino pero con un mayor coste económico. Este tipo de antibióticos está indicado en pacientes que no toleren la vía oral o que presenten un grado de insuficiencia hepática muy avanzada<sup>13</sup>.

### 2. Pacientes con antecedente de PBE

Estos pacientes deben recibir norfloxacino a dosis de 400 mg/24h vo de forma indefinida o hasta el trasplante hepático, puesto que disminuye la recurrencia de episodios posteriores<sup>14</sup>. No se ha demostrado que esta medida aumente la supervivencia a largo plazo, ya que no ha habido ningún estudio cuyo objetivo fuera valorar el efecto de la profilaxis sobre la supervivencia.

### 3. Pacientes con ascitis sin PBE previa con proteínas en LA < 1.5 g/dL

En este grupo de pacientes la indicación de profilaxis antibiótica ha sido más controvertida por el temor a la aparición de infecciones por gérmenes resistentes. En un estudio reciente, el 26% de los episodios de PBE eran causados por gérmenes resistentes a las quinolonas, en relación con el uso prolongado de norfloxacino. Afortunadamente, los *E. coli* resistentes a quinolonas son todavía sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, por lo que no se ha alterado el pronóstico de la PBE.

Dentro de este grupo parece más indicada la profilaxis antibiótica con norfloxacino 400 mg/24h vo en aquellos pacientes que precisen una hospitalización prolongada y en aquellos que estén en lista de espera para trasplante hepático<sup>10</sup>. Datos muy recientes demuestran que la profilaxis primaria disminuye la incidencia de síndrome hepatorenal y mejora la supervivencia en pacientes con ascitis y proteínas bajas e insuficiencia hepatocelular avanzada (bilirrubina > 3,2 mg/dL, disfunción renal o hiponatremia)<sup>15</sup>.

Existen otras medidas profilácticas alternativas como serían el uso de procinéticos, probióticos, antioxidantes y betabloqueantes no selectivos que disminuyen el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación bacteriana en ratas cirróticas. De todas maneras, no se han realizado estudios clínicos randomizados que valoren su efectividad en comparación con la administración de norfloxacino.

**TABLA 1****Tratamiento de la infección del líquido ascítico**

1. Medidas de soporte
2. Tratamiento antibiótico inicialmente empírico y de amplio espectro
3. Expansión con albúmina como prevención del síndrome hepatorenal
4. Evaluación de la respuesta al tratamiento

**TABLA 2****Pautas antibióticas empíricas en la infección del líquido ascítico**

1. Cefotaxima 2g ev/12 horas
2. Ceftriaxona 1-2 g ev/día
3. Amoxicilina-ácido clavulánico 1g ev/8 horas o seguir por vía oral 500 mg/8 horas
4. Ofloxacino oral 400 mg vo/12 horas
5. Ciprofloxacino ev (200 mg/12 horas 7 días) o 2 días seguido de Ciprofloxacino oral (500m/12 horas)

**TABLA 3****Medidas profilácticas de las infecciones bacterianas en la cirrosis**

1. Abstención de alcohol
2. Reducir tiempo de hospitalización
3. Evitar manipulación invasiva innecesaria
4. Mejorar el estado nutricional
5. Prevenir otras complicaciones de la cirrosis
6. Evitar la translocación bacteriana intestinal
7. Antibioticoterapia sistémica

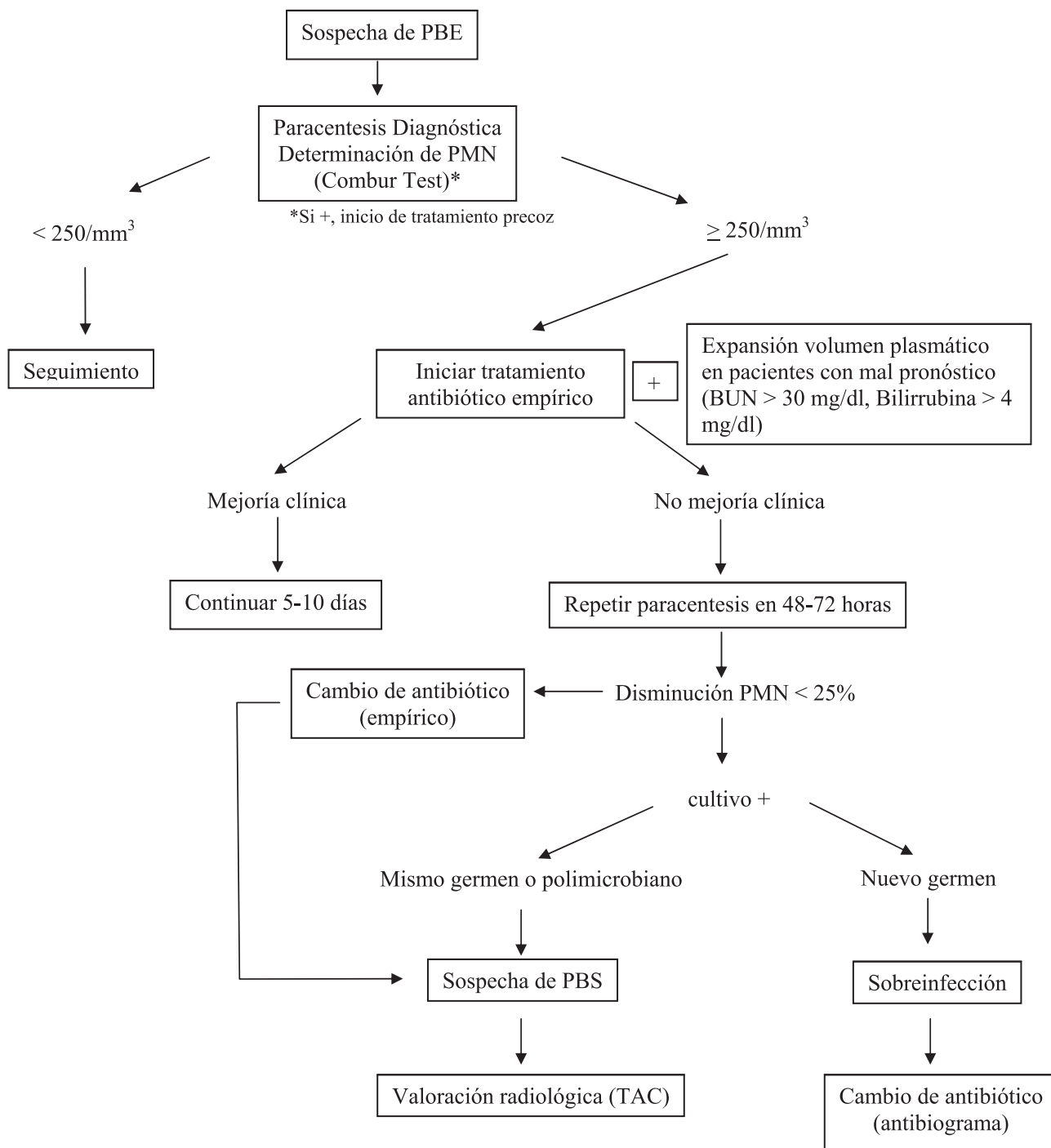
**TABLA 4****Indicaciones y pauta antibiótica profiláctica de la infección del líquido ascítico y de las infecciones bacterianas en la cirrosis****A. Pacientes hospitalizados:**

- a. Hemorragia digestiva: norfloxacino 400 mg/12h vo o cefotaxima 1g/24h ev durante 7 días.
- b. Ascitis y proteínas en líquido ascítico < 1.5 g/dL: norfloxacino 400 mg/24h vo durante el ingreso

**B. Pacientes no hospitalizados:**

- a. Antecedentes de PBE (profilaxis secundaria): norfloxacino 400 mg/24h vo de forma indefinida?
- b. Ascitis y proteínas en líquido ascítico < 1.5 g/dL e insuficiencia hepática avanzada (profilaxis primaria): norfloxacino 400 mg/24h vo de forma indefinida?

**FIGURA 1**  
**ACTITUD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA ANTE EL PACIENTE CON SOSPECHA DE PBE**



**BIBLIOGRAFIA**

1. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203-17.
2. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, de la Mata M, Planas R, Solá R y Such J. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:37-46.
3. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotic with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
4. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, Sola-Vera J, Minana J, Dedeu JM, Gomez C, Barrio JL, Guarner C. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2000;32:596-602.
5. Navasa M, Planas R, Clemente G, Vargas V, Guarner C, Follo A, Llovet JM, Viver JM, Obrador A, Rodrigo L, Rimola A et al. Oral ofloxacin vs intravenous cefotaxime in the treatment of non-complicated spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Results of a multicenter, randomized trial. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
6. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, Landeira C, Romero G, Dominguez N, Muñoz A, Levi D, Miguez C, Abecasis R. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-779.
7. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 2009;37:2-8.
8. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginés P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med* 1999;341:403-409.
9. Toledo C, Salmerón JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-7
10. Guarner C, Solà R, Soriano G, and cols. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-419.
11. Tito L, Rimola A, Ginés P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8:27-31.
12. Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D, Sainz S, Anguera A, Cusso X, Balanzo J, Vilardell F. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272
13. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin versus ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56.
14. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
15. Fernandez Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila G, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginés P and Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.

## DIAGNÓSTICO DE LA ASCITIS

*José F. Reina Solano, Almudena Garre Urrea, JL. Mundi, Javier Salmerón.  
Unidad de Aparato Digestivo. H. Universitario San Cecilio. Granada.*

La ascitis es el acúmulo de líquido en la cavidad peritoneal. Es la complicación más frecuente de la cirrosis, aunque existen otras causas que la pueden provocar. Deriva del termino griego "askos" que significa bolsa o saco. El diagnóstico precoz es muy importante para (1) investigar su etiología y (2) realizar el tratamiento correcto.

### Fisiopatología

La fisiopatología es compleja e intervienen factores locales y sistémicos, además de otros mecanismos en las causas menos frecuentes.

#### Ascitis cirrótica.

Tiene lugar por 2 mecanismos. El primero, consiste en la aparición de hipertensión portal provocada por un aumento de la presión hidrostática a nivel de los sinusoides hepáticos. El segundo, se produce por una dilatación arterial esplácnica provocada por la elevación de óxido nítrico, que (1) aumenta el flujo sanguíneo de alta presión hacia los capilares espláncnicos, y (2) provoca una disminución del volumen arterial efectivo. Ello provoca un aumento de las hormonas vasoconstrictoras, induciendo la retención de sodio, deteriorando la función renal y formando líquido ascítico<sup>1</sup>.

Ascitis no cirrótica, dependiendo de la causa, la ascitis se forma por distintos factores:

1. Ascitis maligna: depende de la localización de la neoplasia. Así la carcinomatosis peritoneal produce ascitis por la formación de líquido proteico de las células tumorales, entrando líquido al peritoneo por la diferencia de presiones oncóticas entre la red vascular-intersticio<sup>2</sup>. Las metástasis hepáticas o el carcinoma hepatocelular provocan ascitis por la hipertensión portal secundaria a oclusión de las venas portales, trombosis de la vena porta o cirrosis subyacente<sup>3</sup>.
2. Ascitis quillosa. Es secundaria a la obstrucción de la circulación linfática, con la ruptura de éstos y salida al intersticio del quilo.
3. Ascitis cardiaca y renal. En la insuficiencia cardiaca o síndrome nefrótico se observa una disminución del volumen arterial efectivo, activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema simpático<sup>4</sup>.
4. Ascitis infecciosa. La ascitis provocada por la tuberculosis o las clamidias se produce por el mismo sistema que la carcinomatosis peritoneal.
5. Ascitis biliar o pancreática. Se produce por la filtración de la bilis o jugo pancreático hacia el peritoneo.

### Diagnóstico de la ascitis

La sospecha de la ascitis se realiza mediante la realización de una anamnesis correcta y la exploración física, confirmándose por técnicas de imagen y paracentesis diagnóstica.

#### Anamnesis

La distensión abdominal asociada a molestias abdominales suele ser la primera manifestación clínica de la ascitis, y en ocasiones se añaden otros síntomas como la fiebre, desorientación témporo-espacial o pérdida de peso. La cirrosis hepática es la primera causa de ascitis, en torno al 85% (tabla 1), por lo que la anamnesis debe dirigirse a detectar los principales factores que la pueden causar, siendo los 3 principales: alcohol, hepatitis C crónica y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Hay que investigar antecedentes de alcoholismo, transfusiones previas, drogas por vía parenteral, promiscuidad sexual u obesidad, siendo muy importante filiar la causa que originó la cirrosis. Por ejemplo si la produjo el alcohol, puede revertir si el paciente se abstiene de ingerir alcohol<sup>5</sup>.

- Alcohol: es importante la cantidad y la duración de la toma de alcohol. Se ha estimado la ingesta de 80 g/día durante 10-20 años para el desarrollo de cirrosis<sup>6</sup>.
- Hepatitis C crónica: transfusiones previas, toma de drogas por vía parenteral, tatuajes o emigración de países con alta prevalencia<sup>7</sup>. Hay que tener presente la posibilidad de infección por VHB si tiene antecedentes de transfusiones anteriores, infección VIH, diálisis, no vacunados o contacto íntimo con personas infectadas por dicho virus<sup>8</sup>.
- EHNA: los factores de riesgo son la obesidad de larga data, la diabetes o la hiperlipemia, siendo necesario un estudio de laboratorio apropiado para que no pasen inadvertidas<sup>9</sup>.

Causas menos frecuentes de ascitis: cuando no existe el antecedente de cirrosis, es necesario una anamnesis cuidadosa que proporcionen datos que orienten a la causa de estas ascitis menos usuales. Así el antecedente de neoplasia<sup>3</sup>, padecer una insuficiencia cardíaca<sup>10</sup>, pacientes con diabetes en diálisis o anasarca<sup>11</sup> nos podría orientar hacia una ascitis neoplásica, cardíaca o nefrótica respectivamente. Si han padecido una pancreatitis crónica, necroticohemorrágica o traumatismo abdominal orienta a ascitis pancreática. Un mixedema puede orientar a causa tiroidea o sospecha de tuberculosis si provienen de zonas endémicas<sup>12-13</sup>. Más raras son la infección por clamidias que pueden provocar una peritonitis, traumatismos abdominales con rotura de linfáticos o uréteres, síndrome de Budd-Chiari, infecciones relacionadas con el VIH o serositis asociada con enfermedades del tejido conectivo<sup>14-15</sup>.

Un 5% de los pacientes con ascitis tiene 2 o más causas, y se considera *ascitis mixta*. Es importante realizar una anamnesis correcta en pacientes con historia prolongada de cirrosis e instauración brusca de la ascitis para identificar los factores desencadenantes, descartando en primer lugar el carcinoma hepatocelular, la ingesta de alcohol o hepatitis viral. En pacientes cirróticos bien controlados con diuréticos, habrá que valorar también el incumplimiento terapéutico.

### **Exploración física**

En la exploración física de la ascitis suele observarse distensión abdominal con matidez a la percusión en los flancos en posición supina, siendo el hallazgo más preciso en la existencia de ascitis. Así la posibilidad de que exista ascitis cuando no existe la matidez en flancos es menor del 10 %. Es necesario 1500 ml de líquido para apreciar tal matidez<sup>16</sup>.

La distensión gaseosa puede simular una ascitis, pudiéndose descartar con facilidad mediante la percusión. También una masa ovárica, en la que existe timpanismo en flancos y matidez central. La obesidad, que está aumentando su incidencia en los países desarrollados, puede dificultar el diagnóstico por la matidez generalizada. Así en estos casos es necesario valorar la rapidez de instauración de síntomas como la distensión abdominal o disnea, ya que en la obesidad tardan meses o años en implantarse, y la utilización de pruebas de imagen.

Los pacientes con hepatopatía e hipertensión portal suelen desarrollar estigmas de la enfermedad como el eritema palmar, circulación venosa colateral en la pared abdominal o angiomas en araña, en algunos casos se palpa el hígado o el bazo. La detección de venas en la región dorsal del tórax orienta hacia obstrucción de la vena cava inferior. Una masa umbilical fija puede sugerir como causa de ascitis la carcinomatosis peritoneal, destacando en estos casos como origen de la neoplasia el cáncer gástrico, colon, carcinoma hepatocelular o linfoma.

Para descartar como causa de ascitis el origen cardíaco, es obligado la exploración del cuello, pues la mayoría de los pacientes con esta causa de ascitis tienen ingurgitación yugular y en el caso de la pericarditis constrictiva, su resolución resolvería la ascitis. En el caso de pacientes alcohólicos que desarrollan miocardiopatía dilatada es necesario filiar la causa que está provocando la ascitis, pues el tratamiento es distinto si es por la afectación hepática o cardíaca.

La ascitis provocada por patología de origen hepático, provoca edemas en miembros inferiores y rara vez se extiende a la pared abdominal, por lo que si esto sucede, habría que sospechar como causa síndrome nefrótico o insuficiencia cardíaca.

### **Pruebas de imagen**

1. **ECO abdominal:** en todo paciente con sospecha clínica de ascitis, se debe realizar una ecografía abdominal. Esta técnica no solo detecta pequeñas cantidades (es capaz de detectar 100 ml de líquido ascítico<sup>17</sup>), sino que es útil para descartar la presencia de lesiones hepáticas ocupantes de espacio, comprobar la permeabilidad del eje esplenoportal y de las venas suprahepáticas, signos indirectos de hipertensión portal como la esplenomegalia (diámetro longitudinal  $\geq 12$  cm) y el peritoneo y órganos intraabdominales<sup>16</sup>. Además es la técnica de imagen con mayor coste-efectividad para identificar la ascitis. No irradia ni produciría alergia a los contrastes IV utilizados en TAC/RMN.
2. **TAC/RMN abdominal:** puede ser necesario la realización de estas pruebas para confirmar imágenes sugestivas de neoplasia o para completar el estudio de una cirrosis.

### **Paracentesis abdominal diagnóstica**

**Indicaciones.** Es el método más rápido y coste-efectivo para filiar la causa que ha provocado la ascitis. Debe realizarse en todo paciente con ascitis de novo o por descompensación en pacientes cirróticos, ya que puede descartar una infección del líquido ascítico que pase desapercibida. No todos los pacientes con infección refieren síntomas como fiebre, dolor abdominal, encefalopatía hepática, hipotensión, insuficiencia renal, acidosis o leucocitosis<sup>18-19</sup>, y en muchas ocasiones suelen ser sutiles o inexistentes. Es necesario repetir la paracentesis si presenta los signos anteriores una vez descartado la infección en la primera.

**Contraindicaciones.** Son pocas las contraindicaciones que impiden la realización de esta técnica, salvo la fibrinólisis clínicamente evidente o la coagulación intravascular diseminada<sup>20</sup>. No es una contraindicación la coagulopatía del cirrótico, la incidencia de complicaciones es muy baja, se puede afirmar que es una técnica segura. Como complicaciones de la paracentesis se han descrito

hematomas en la pared abdominal en un 1% de los casos, siendo muy raras el hemoperitoneo o punción de una víscera, sin que exista relación clara con los parámetros de coagulación o un valor límite de contraindicación de la prueba. La frecuencia es mayor si el médico que la realiza es inexperto<sup>20</sup>. No se han documentado muertes o infecciones abdominales tras la realización de la técnica<sup>18, 20</sup>. No existen datos que apoyen el uso de hemoderivados en pacientes cirróticos con coagulopatía para evitar complicaciones hemorrágicas.

**Técnica de la paracentesis.** El lugar preferible para la realización de la técnica suele ser en la fosa ilíaca izquierda (FII) debido a que generalmente los pacientes cirróticos están en tratamiento con lactulosa, y el ciego puede estar distendido a causa de la formación de gas. Además, es menos probable que existan cicatrices quirúrgicas que en la fosa ilíaca derecha (ej: apendicectomía), que pueden provocar adherencias de asas y facilitar la perforación de una víscera hueca. Por esta última razón, se recomienda realizar la punción a varios centímetros de una cicatriz quirúrgica. En pacientes obesos, debido a la dificultad para detectar la ascitis en la exploración física por el mayor grosor de la pared abdominal, se recomienda realizarla bajo control ecográfico. Dependiendo del volumen de ascitis, se puede realizar en decúbito supino en pacientes con abundante líquido o lateralizado hacia la zona de punción, sin existe menos cantidad. Si el paciente tiene escasa cantidad de líquido, será necesario realizarlo bajo control ecográfico o decúbito prono<sup>20</sup>.

La paracentesis debe realizarse con guantes estériles y desinfección del campo de inyección con solución yodada para evitar la contaminación de la muestra. Es opcional la aplicación de anestesia local. Se suele utilizar una aguja intramuscular (calibre 22G y 4 cm de longitud), en ocasiones en pacientes obesos se necesita la utilización de una aguja de punción lumbar (22G y 9 cm) con control ecográfico. Se recomienda realizarla desplazando la piel con una mano unos 2 cm y con la otra introducir la aguja de forma lenta, extrayendo el líquido de forma intermitente y no continua para poder rectificar si se perfora un vaso sanguíneo. Si no se extrajera el líquido con la punción se debe girar la aguja 90° para perforar el peritoneo. Se recomienda la extracción de unos 20-30 ml de líquido ascítico para analizar, siendo los primeros 10 ml para hemocultivos, repartidos en 2 frascos, previa colocación de aguja estéril para evitar la contaminación, y el resto en tubo seco o con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), para recuento celular y bioquímica<sup>21</sup>.

#### **Análisis del líquido ascítico**

Las determinaciones que se deben realizar para el diagnóstico de la ascitis son el recuento celular, proteínas totales incluyendo la albúmina y el cultivo<sup>18</sup>. En cambio son opcionales las determinaciones de lactatodeshidrogenasa (LDH), glucosa, tinción de Gram, actividad adenosina-deamilasasa (ADA) y amilasa.

Un posible esquema para el diagnóstico de la ascitis según los resultados de las pruebas que se solicitan en el líquido, se detalla en la tabla 3. La realización de múltiples determinaciones en el líquido ascítico son contraproducentes, y durante este estudio hay dos cuestiones principales que hay que diferenciar: la existencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la hipertensión portal. En el caso de solo poder extraer una pequeña cantidad de líquido, se debe utilizar para el recuento celular, ya que es probable que un paciente cirrótico que ingrese en el hospital tenga PBE. Esto determinaría la decisión de pautar tratamiento antibiótico empírico o no, que aumenta la supervivencia si se instaura de forma precoz<sup>18</sup>. Existen otras pruebas que son menos usuales, y que se suelen solicitar si existe sospecha de la causa (ver tabla 2). Aunque lo primero que ha de realizarse es la valoración del aspecto macroscópico del líquido, pues es de gran ayuda para el diagnóstico diferencial.

#### **Aspecto macroscópico**

- Claro: el líquido ascítico (LA) no neutrofilico (<250/mm<sup>3</sup>) es transparente y ligeramente amarillento. Si tiene una concentración muy baja de proteínas puede tener un aspecto similar al agua.
- Turbio: se produce por un aumento de la cantidad de células en el líquido. Así un recuento mayor de 1000/mm<sup>3</sup> le confiere un aspecto turbio y menos de esta cantidad transparencia.
- Opalescente: una pequeña cantidad de pacientes cirróticos tiene una ligera concentración de triglicéridos, que puede ser interpretada como purulenta, sin que tenga significación clínica<sup>22</sup>.
- Rosado o sanguinolento: el aspecto rosado aparece en el líquido a partir de concentraciones por encima de 10000 hematíes/mm<sup>3</sup> y por encima de 20000 hematíes/mm<sup>3</sup>, rojo. En muchas ocasiones se produce por paracentesis traumáticas, siendo el líquido heterogéneo y se coagula si no se transfiere con rapidez a un tubo con anticoagulante. No ocurre en las no traumáticas que es homogéneo. Causas que pueden producir líquido de estas características son la hipertensión portal o hepatocarcinoma<sup>23-24</sup>, produciendo este último ascitis hemorrágica en el 50% de los casos. En el 30% de los casos está relacionado con malignidad. En menos del 5% se relaciona con tuberculosis peritoneal<sup>23</sup>.
- Blanquecino o quiloso: se produce este aspecto por el acúmulo de triglicéridos en el LA, producida por rotura de los conductos linfáticos intraabdominales. Se asocia con una concentración superior a 200 mg/dl<sup>25</sup>. La causa principal de la ascitis quilosa es la cirrosis en un 90% de los casos<sup>22, 26</sup>. Menos frecuentes son producidas por linfomas o cirugías retroperitoneales.
- Marrón/pigmentado: en la perforación biliar, se produce ascitis de color marrónáceo por la alta cantidad de bilirrubina en el LA. En la ascitis provocada por causa pancreática hay una pigmentación, que se produce por la degradación de los eritrocitos realizada por las enzimas pancreáticas<sup>27</sup>.



**Recuento celular.** El recuento celular es la prueba aislada más útil, pues permite descartar una PBE, que es la causa más frecuente de inflamación y de un recuento elevado de leucocitos en el LA. Para su diagnóstico se recomienda utilizar como punto de corte de 250 polimorfonucleares (PMN)/mm<sup>3</sup><sup>28,29</sup>. Se ha sugerido la utilización de tiras reactivas para el diagnóstico de PBE; sin embargo, esta práctica no se recomienda por el alto porcentaje de falsos negativos<sup>30</sup>. Es importante descartar una PBE, pues es una causa reversible, y su tratamiento precoz aumenta la supervivencia en pacientes cirróticos con ascitis<sup>18, 31</sup>. En el LA sanguinolento, que en la mayoría de las ocasiones es traumático, existe un aumento de la celularidad y de los leucocitos, por lo que para corregir este defecto, hay que restar un PMN por cada 250 eritrocitos/mm<sup>3</sup><sup>32</sup>. Existen otras causas de leucocitosis como la ascitis tuberculosa o la carcinomatosis peritoneal, estando generalmente aumentando el número de linfocitos<sup>3</sup>. Se ha observado además que el 18% de los pacientes con hepatocarcinoma hay en el LA unas cifras de PMN >250/mm<sup>3</sup>, sin que presenten PBE. En esta situación, >10000 hematíes/mm<sup>3</sup>, cociente hematíes/leucocitos >100 y <75% PMN, descartan la infección<sup>33</sup>.

**Cultivo.** Se debe realizar en los pacientes que tengan un debut de ascitis, ingresados con ascitis, que refieran dolor abdominal, tengan fiebre, azoemia, acidosis o algún grado de encefalopatía hepática<sup>18</sup>, no siendo necesario en la paracentesis terapéuticas sin signos de infección<sup>34, 35</sup>. La causa más frecuente de infección bacteriana del LA es la PBE, que se caracteriza por ser monomicrobiana, junto con una concentración baja de bacterias en el cultivo<sup>35</sup>. Para el cultivo se ha de inocular dos frascos de hemocultivo, siendo lo más temprana posible. Es preferible en la cabecera de la cama, ya que aumenta la sensibilidad de la prueba<sup>36, 38</sup>. La peritonitis bacteriana secundaria, que se produce por la perforación de una víscera hueca, es polimicrobiana, y debe considerarse si el recuento leucocitario es >5000/mm<sup>3</sup>, proteínas >2.5 g/dl, glucosa <50 mg/dl y el LDH en los límites normales del suero, confirmándose con el cultivo<sup>39</sup>. Cuando en LA se observan >250 PMN/mm<sup>3</sup> y cultivo negativo se denomina ascitis neutrocítica y si el cultivo es positivo, pero se observa un recuento menor a 250 PMN/mm<sup>3</sup>, bacterioascitis. La bacterioascitis sintomática, tiene una evolución y supervivencia similar a la PBE, por lo que será necesario administrar antibioterapia como si fuese una PBE, pero la bacterioascitis asintomática debe considerarse como una colonización del LA, a menos que sea positiva en dos cultivos<sup>40</sup>.

**Gradiente albúmina entre suero y LA (GASLA).** La valoración del gradiente de albúmina entre suero y LA es un método más sensible y específico para distinguir entre ascitis debida a hipertensión portal o por otras causas, por lo que ha quedado obsoleto la concentración de proteínas totales en LA, y por ende el concepto trasudado-exudado<sup>41, 42</sup>. El GASLA se basa en el equilibrio entre la presión oncótica y la hidrostática, por lo que la diferencia de concentraciones de albúmina en suero y LA se correlaciona directamente con la presión portal<sup>43</sup>. Así si el GASLA  $\geq$  1.1 g/dl existe un 97% de certeza de que la ascitis sea producida a la presencia de hipertensión portal, y si el GASLA < 1.1 g/dl, existe un 97% de probabilidad de que sea producida por otras causas<sup>41</sup> (tabla 3). Aun así, la concentración de proteínas totales en LA tiene algún valor en la actualidad: pacientes con cifras menores a 1 g/dl en LA, tienen un riesgo aumentado de desarrollar PBE<sup>44, 45</sup>.

**Citología.** Los estudios histológicos detectarán procesos malignos cuando las células tumorales recubran la cavidad peritoneal y se desprendan hacia el LA, como ocurre en la carcinomatosis peritoneal. Por tanto, hay que distinguir entre ésta y la ascitis producida por procesos neoplásicos que producen hipertensión portal (hepatocarcinoma o metástasis hepáticas masivas) u obstrucción de los ganglios linfáticos en el caso de los linfomas, que pueden o no producir carcinomatosis peritoneal. Así en la carcinomatosis peritoneal, la citología es positiva casi en el 100% de los casos<sup>3</sup>. Solo 2/3 de las ascitis malignas producen carcinomatosis peritoneal<sup>3</sup>. Por tanto, la sensibilidad total en la positividad de la citología en las ascitis de causa maligna, se encuentra entre el 58-75%<sup>46,47</sup>. Es extremadamente raro la diseminación hacia LA en el caso del hepatocarcinoma<sup>48</sup>.

**LDH.** La concentración habitual en LA suele ser menor que la mitad que la concentración en suero. Cuando los niveles son cercanos al del suero, que provienen de la liberación por parte de los neutrófilos en LA, indican sospecha de PBE, siendo los niveles más altos que en suero cuando se trata de una peritonitis bacteriana secundaria<sup>49</sup>.

**Amilasa.** Los niveles normales de amilasa en LA suelen estar en torno a 50 UI/l. Se debe solicitar en caso de sospecha de pancreatitis aguda o perforación intestinal, ya que en estos casos suele elevarse hasta cifras por encima de 2000 UI/l, aproximadamente cinco veces los valores séricos<sup>49-51</sup>.

**Glucosa.** La concentración en LA es similar a la del suero. Hay que sospechar una PBE o peritonitis bacteriana secundaria cuando desciende por debajo de los valores séricos. Aunque al principio de la PBE los valores pueden similares a los del suero, en PBE evolucionadas o peritonitis bacterianas secundarias desciende hasta valores cercanos a 0 mg/dl<sup>39</sup>.

**Test para el diagnóstico de tuberculosis peritoneal.** Recuento celular con predominio linfocítico, proteínas en LA >2.5 g/dl y LDH >90 UI/l indican tuberculosis peritoneal (TP)<sup>52</sup>. La actividad de la ADA >39 en LA permite diagnosticar una tuberculosis peritoneal con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97%<sup>53</sup>. El problema radica en que los pacientes con TP suelen tener una cirrosis de base y los valores de ADA son erróneamente bajos (cirrosis mixta)<sup>54</sup>. El frotis directo de LA para la detección de micobacterias tiene un rendimiento muy bajo por lo inusual de la peritonitis tuberculosa y la baja concentración de micobacterias en

LA en la peritonitis por esta causa<sup>12</sup>. Por tanto, la certeza diagnóstica solo se obtendrá tras el estudio microbiológico e histológico de las muestras de peritoneo obtenidas por laparoscopia, con certeza diagnóstica cercana al 100%<sup>55</sup>, siendo necesario realizarlas ante la sospecha de TP. Para el cultivo sería necesario 1 litro de LA con una sensibilidad teórica menor a la anterior<sup>56</sup>, no procesando los laboratorios actuales más de 50 ml.

**Tinción de Gram.** La concentración de microorganismos en el LA es baja, por lo que la sensibilidad de esta prueba es tan solo del 10%. En consecuencia, se realiza en los casos de sospecha de peritonitis bacteriana secundaria, en el que es posible detectar múltiples bacterias<sup>36</sup>.

**Triglicéridos y colesterol.** Está indicada su determinación en el líquido ascítico opalescente o lechoso<sup>25</sup>. La ascitis quilosa tiene una concentración de triglicéridos superior a 200 mg/dl, y con frecuencia mayor de 1000 mg/dl<sup>22</sup>. En la ascitis carcinomatosa hay casi siempre unos valores por encima de 50 mg/dl y un GASLA > 1 g/dl<sup>57,58</sup>.

**Bilirrubina.** Ante LA de color oscuro es necesaria la medición de la bilirrubina. Valores superiores a 6 mg/dl sugiere perforación biliar o duodenal<sup>49</sup>.

**Test que no son útiles en LA.** Incluyen pH, lactato y los test humorales de malignidad<sup>59,60</sup>.

Por último, hay que señalar que en los casos de ascitis inexplicada tras un estudio con pruebas de imagen y del líquido ascítico, puede ser necesaria la realización de una laparoscopia con toma de biopsias del peritoneo para establecer el diagnóstico<sup>61,62</sup>.

**Tabla 1. Causas de ascitis**

<i>ENFERMEDAD HEPÁTICA</i>	<i>HTP NO CIRRÓTICA</i>	<i>HIPOALBUMINEMIA</i>	
Cirrosis (85%)	Enf. hepática venooclusiva	Sd. Nefrótico	
Insuficiencia hepática aguda	Sd. de Budd-Chiari	Desnutrición	
Hepatitis aguda alcohólica	Estenosis congénita de la cava inferior	Encefalopatía pierde proteínas	
Hepatocarcinoma	Insuficiencia cardíaca		
	Pericarditis constrictiva		

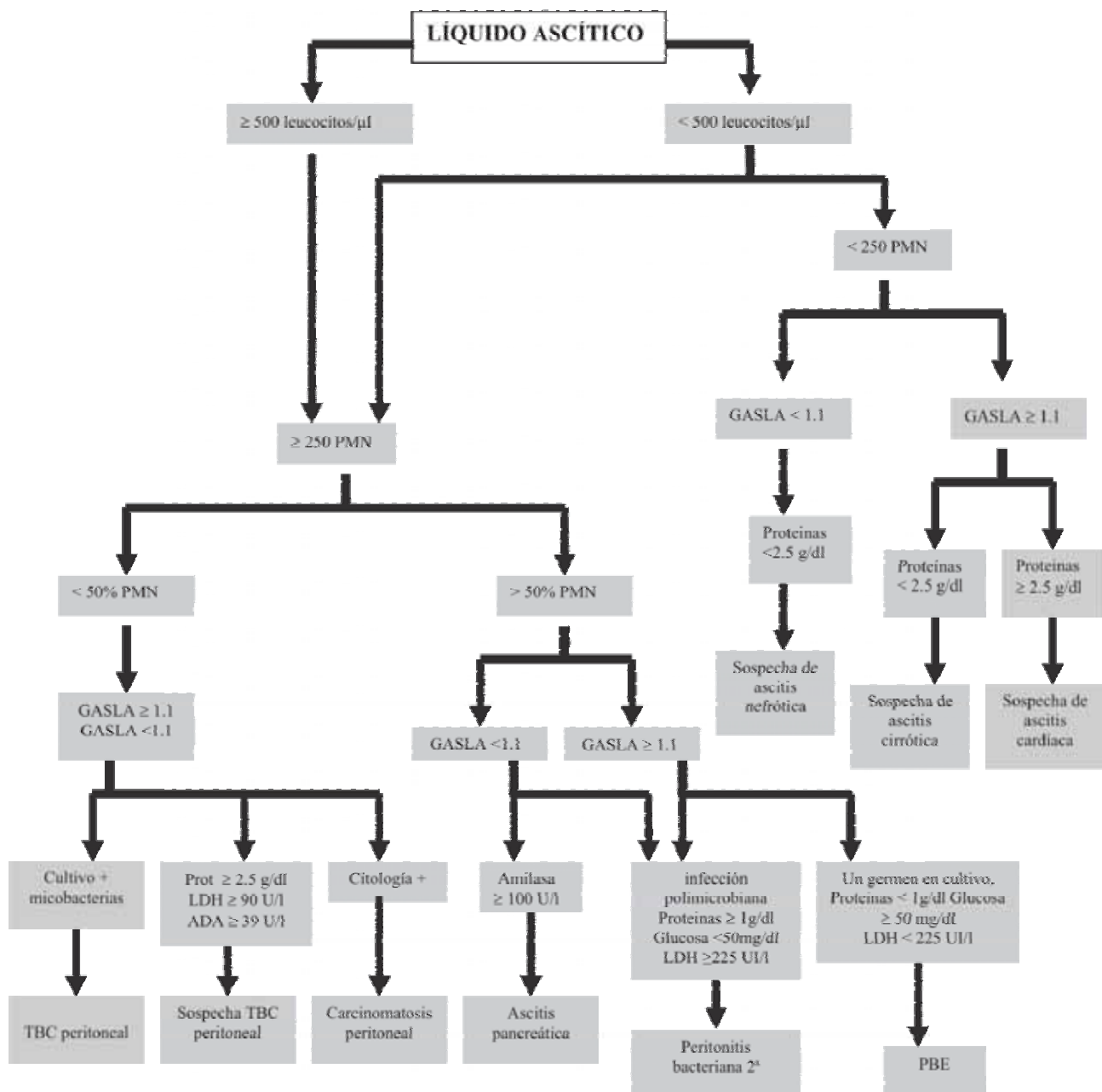
<i>ENFERMEDADES DEL PERITONEO Y DEL INTESTINO</i>	<i>ENFERMEDADES PANCREÁTICAS</i>	<i>ENFERMEDADES GINECOLÓGICAS</i>	<i>MISCELÁNEA</i>
TBC peritoneal	Pancreatitis aguda	Sd. de Meig	Ascitis quilosa
Neoplasias y carcinomatosis peritoneal	Pancreatitis crónica	Carcinoma ovárico	Ascitis biliar
Vasculitis	Cáncer de páncreas	Tumores benignos ováricos	Hipotiroidismo
Gastroenteritis eosinofílica		endometriosis	
Enfermedad de Whipple			

*Extraído de: Pardo A, Quintero E. Diagnóstico de la ascitis. GH continuada.2008; 1: 7.*

**Tabla 2. Pruebas para el estudio del líquido ascítico**

<i>PPRPRUEBAS DE RUTINA</i>	<i>PRUEBAS OPCIONALES</i>	<i>PRUEBAS INUSUALES</i>
Recuento celular	Glucosa	Cultivo de tuberculosis
Albúmina	LDH	Citología
Proteínas totales	Tinción de Gram	Triglicéridos
Cultivo	Amilasa	Bilirrubina

Tabla 3. Algoritmo diagnóstico de la ascitis



Modificado de: Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Sleissenger and Fordtran. Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/diagnosis/treatment, 8<sup>th</sup> ed, Feldman M, Lawrence S. F, Lawrence J. Brandt (Eds), Elsevier, Madrid; 1940, 2008.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Arroyo V, Bosch J, Mauri M. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest*. 1981; 11: 221-9.
2. Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, et al. Mobilization of malignant ascities with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology*. 1992; 103: 1302-6.
3. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*. 1988; 8: 1104-9.
4. Shrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1065-72.
5. Reynolds TB, Geller HM, Kuzma OT, et al. Spontaneous decrease in portal pressure with clinical improvement in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1960; 263: 734-40, 1960.
6. Lelbach, WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 252: 85-105.
7. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States Blood donors. *Hepatology*. 2000; 31: 756-62.
8. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990; 263: 1218-22.
9. Powell EE, Coockey WGE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow up study of 42 patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; 11: 74-80.
10. Runyon BA. Cardiac ascities: a characterization. *J Clin Gastroenterol*. 1988; 10: 410-2.
11. Ackerman Z. Ascites in nephrotic syndrome: incidence, patients characteristics and complications. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 22: 31-4.
12. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh W, et al. Ascitic fluid deaminase insensitivity in detecting tuberculosis peritonitis in the United States. *Hepatology*. 1996; 24: 1408-12.
13. Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol*. 1987; 9: 172.
14. Muller-Schoop JW, Wang SP, Munzinger J, et al. Chlamydia trachomatis as possible cause of peritonitis and perihepatitis in young women. *Br Med J*. 1978; 1: 1022-4.
15. Wilkins KW Jr, Hoffman GS. Massive ascites in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985; 12: 571-74.
16. Cattau E, Benjamin SB, Knuff TE, et al. The accuracy of physical exam in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA*. 1982; 247: 1164-6.
17. Goldberg BB, Goodman GA, Clearfield HR. Evaluation of ascites by ultrasound. *Radiology*. 1970; 96: 15-22.
18. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004; 38: 841-56.
19. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38: 258-66.
20. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: A safe procedure. *Arch Intern Med*. 1986; 146: 2259-61.
21. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/diagnosis/treatment*, 8<sup>th</sup> ed, Feldman M, Lawrence S. F, Lawrence J. Brandt (Eds), Elsevier, Madrid 2008. p: 1938-1939.
22. Runyon BA, Akrivadis EA, Keyser AJ. The opacity of portal hypertension-related ascites correlates with the fluid's triglyceride concentration. *Am J Clin Pathol*. 1991; 96: 142-3.
23. DeSitter L, Rector Wg Jr. The significance bloody ascites in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1984; 79: 136-8.
24. Akrivadis EA, Hemoperitoneum in patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 567-75.
25. Press OW, Press NO, Kaufman SD. Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Intern Med*. 1982; 96: 358-64.
26. Rector WG. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 1984; 6: 369-72.
27. Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to the diagnosis of choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol*. 1987; 9: 543-5.
28. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med*. 1994; 330: 337-42.
29. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol*. 2000; 32: 142-53.
30. Ghassemi S, García-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21: 77-93.
31. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 669-74.
32. Hoefs JC. Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1981; 1: 249-54.
33. Albillos A, Cuevas-Mons V, Millán I, Cantón T, Montes J, Barrios C, et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990; 98: 134-40.
34. Kolle L, Ortiz J, Ricart E, et al. Ascitic fluid culture is not necessary in asymptomatic cirrhotic outpatients undergoing repeated therapeutic paracentesis. *Hepatology*. 1996; 2: 445A.

35. Jefries MA, Stern MA, Gunaratman NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2972-6.
36. Runyon BA, Canawati HN, Akrivadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988; 95: 1351-5.
37. Stassen WN, McCollough AJ, Bacon RR, Gutnisk SH, Wadiwala MI, McClaren C, et al. Immediate diagnosis criteria for bacterial infection of ascitic fluid. Evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH and lactate concentration, alone and in combination. *Gastroenterology*. 1986; 90: 1247-54.
38. Runyon BA, Antillon MR, Akrivadis EA, McHutchinson JG. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 2811-2.
39. Akrivadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiation spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990; 98: 127-33.
40. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacteriascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1990; 12: 710-5.
41. Runyon BA, Montano AA, Akrivadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchinson JG. 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.
42. Hoefs JC. Globulin correction of the albumin gradient: correlation with measured serum to ascites colloid osmotic gradient. *Hepatology*. 1992; 16: 396-403.
43. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid pressure with chronic liver disease. *J Lab Clin Med*. 1983; 102: 260-73.
44. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985; 5: 257-62.
45. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1986; 91: 1343-6.
46. Cardozo PL. A critical evaluation of 3000 cytologic analysis of pleural fluid, ascitic fluid and pericardial fluid. *Acta Cyto*. 1966; 10: 455-62.
47. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I et al. The positive peritoneal effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnosis with autopsy confirmation. *Acta Cytol*. 1993; 37: 483-8.
48. Chetty R, Learmond GM, Taylor DA. Giant cell hepatocellular carcinoma. *Cytopathology*. 1990; 1: 233-7.
49. Akrivadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990; 98: 127-33.
50. Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol*; 1987; 9: 172.
51. Haas LS, Gates LF Jr. The ascites to serum amylase ratio identifies two distinct populations in acute pancreatitis with ascites. *Pancreatol*. 2002; 2: 100-3.
52. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnosis features of tuberculosis peritonitis in the absence or presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med*. 1996; 100: 179-85.
53. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arenallo M, et al. Value of adenosine deaminase in ascitic fluid for diagnosis of tuberculosis peritonitis: a metaanalysis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 705-10.
54. Voigt MD, Kalvaria I, Trey C, et al. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculosis peritonitis. *Lancet*. 1989; 1: 751-4.
55. Manochar A, Simjee AA, Pettengill KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. *Gut*. 1990; 31: 1130-2.
56. Al Kawari MA, Mohamed AE, Yasawi MI, et al. Protean manifestation of gastrointestinal tuberculosis: Report on 130 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1995; 20: 225-32.
57. Prieto M, Gómez-Lechón MJ, Hoyos M, Castell JV, Carrasco D, Berenguer J. Diagnosis of malignant ascites. Comparison of fibronectin, cholesterol and serum-ascites albumin difference. *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 833-8.
58. Alexandris MG, Moschandra JA, Koulocheri SA, Douroumalia E, Eliopoulos GD. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascitic fluid proteins in a multivariate analysis model. *Dig Dis Sci*. 2000; 45: 500-8.
59. Runyon BA, Antillon MR. Ascitic fluid pH and lactate: insensitive and non specific test in detecting ascitic fluid infection. *Hepatology*. 1991; 13: 929-35.
60. Runyon BA. Malignancy-related ascites and ascitic fluid "humoral test of malignancy". *J Clin Gastroenterol*. 1994; 18: 94-8.
61. Bedioui H, Ksantini R, Nouira K, Mekni A, Daghfous A, et al. Role of laparoscopic surgery in the etiologic diagnosis of exudative ascites: a prospective study of 90 cases; *Gastroenterol Clin Biol*. 2007; 31: 1146-9.
62. Luck NH, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafquat F. Role of laparoscopy in the diagnosis of low serum ascites albumin gradient. *J Pak Med Assoc*. 2007; 57: 33-4.

## TRATAMIENTO DE LA ASCITIS

Vicente Arroyo.

Servicio de Hepatología. Hospital Clinic. Universidad de Barcelona

### TRATAMIENTOS DE LA ASCITIS

#### Restricción en la ingesta de sodio

Cuando el balance corporal de sodio (ingesta menos excreción urinaria) es negativo el volumen de líquido ascítico disminuye hasta desaparecer. En aproximadamente un 10% de pacientes, aquellos con niveles plasmáticos normales de renina, aldosterona y norepinefrina y excreción urinaria de sodio relativamente elevada, esto puede conseguirse simplemente reduciendo la ingesta de sodio hasta 60-90 mEq/día. La realización de una dieta hiposódica más restrictiva aumentaría esta tasa de respuesta. Sin embargo es difícil de conseguir, interfiere con la nutrición y no es aconsejable. La mayoría de pacientes cirróticos con ascitis presentan una excreción urinaria de sodio muy baja y desarrollan un balance positivo de sodio a pesar de restringir la ingesta de sodio. La restricción moderada de sodio en estos pacientes, sin embargo, es también importante dado que reduce los requerimientos diuréticos. Una causa frecuente de ascitis "falsamente" refractaria es una restricción inadecuada de la ingesta de sodio. Este hecho debe sospecharse cuando la ascitis no disminuye a pesar de una respuesta natriurética satisfactoria tras

#### Diuréticos.

La furosemida y la espironolactona son los diuréticos más comúnmente usados en el tratamiento de la ascitis en la cirrosis. Al contrario de lo que sucede en los sujetos sanos, en los que la potencia natriurética de la furosemida es superior al de la espironolactona, en los pacientes con cirrosis hepática y ascitis la espironolactona es más eficaz que la furosemida. Los pacientes cirróticos con ascitis e hiperaldosteronismo marcada (50% de los pacientes con ascitis) no responden a la furosemida, Por el contrario, la mayoría de pacientes con ascitis responden a la espironolactona. Los pacientes con niveles normales o moderadamente altos de aldosterona responden a dosis bajas de espironolactona (100-150 mg/día). Sin embargo dosis tan altas como 300-400 mg/día son necesarias en pacientes con hiperaldosteronismo marcado. El mecanismo de la Resistencia a la furosemida en pacientes con hiperaldosteronismo es farmacodinámico. La mayoría del sodio no reabsorbido en el asa de Henle por la acción de la furosemida es reabsorbido posteriormente en el tubulo distal y colector por la acción de la aldosterona. Por tanto en diurético de elección para el tratamiento de la ascitis en la cirrosis es la espironolactona. La administración simultánea de furosemida y espironolactona aumenta la respuesta natriurética de ambos fármacos y reduce la incidencia de hipo e hiperkalemia que pueden observarse cuando ambos medicamentos son administrados de forma aislada. Existe acuerdo general que los pacientes que no responden a 400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida no responden a dosis más altas de ambos fármacos.

El tratamiento de la ascitis con diuréticos no está libre de complicaciones. Aproximadamente 20% de pacientes desarrollan un deterioro de la función renal (aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que usualmente es moderado y siempre reversible tras la supresión del tratamiento. Hiponatremia secundaria a un descenso de la capacidad renal de excretar agua libre también ocurre en aproximadamente 20% de pacientes. La complicación más significativa relacionada con el tratamiento diurético en la cirrosis es la encefalopatía hepática que ocurre en un 25% de pacientes que requieren altas dosis de estos fármacos.

El término "ascitis refractaria" se utiliza para definir la ascitis que no puede ser eliminada o cuya reaccumulación (por ejemplo tras paracentesis terapéutica) ocurre con rapidez debido a una falta de respuesta a la restricción de la ingesta de sodio y tratamiento diurético máximo (160 mg/día de furosemida y 400Mg/día de espironolactona) (ascitis resistente a los diuréticos) o al desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento diurético que impide el uso de dosis efectivas de estos fármacos (ascitis intratable con diuréticos). La ascitis refractaria es un fenómeno infrecuente, observándose en menos del 10% de los pacientes que ingresan en el hospital con ascitis a tensión. Una elevada proporción de estos pacientes presentan síndrome hepatorenal tipo 2 (concentración sérica de creatinina > 1.5 mg/dl) o un grado de deterioro de la función renal menos aunque significativo (concentración sérica de creatinina entre 1.2 y 1.5 mg/dl). Se ha estimado que una concentración sérica de creatinina superior a 1.2 mg/dl refleja un descenso del filtrado glomerular superior al 50%. El mecanismo de la ascitis refractaria es doble. En primer lugar, la baja perfusión renal responsable del deterioro del filtrado glomerular condiciona una disminución en la cantidad de diuréticos que alcanza los túbulos renales. En segundo lugar, la carga de sodio al asa de Henle y la los túbulos distal y colector es muy baja debido a un descenso de la cantidad de sodio filtrada y a un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal.

### Vasoconstrictores arteriales

En un hecho bien conocido que la expansión aislada del volumen plasmático (por ejemplo después de insertar un shunt peritoneo-venoso de LeVeen) no mejora la función renal en pacientes con síndrome hepatorenal a pesar de conseguirse una supresión muy significativa de los niveles plasmáticos de renina y noradrenalina. También se sabe que la administración aislada de vasoconstrictores arteriales no produce un aumento clínicamente significativo de la función renal en estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento simultáneo con albúmina intravenosa como expansor plasmático y vasoconstrictores durante 7-14 días en pacientes con síndrome hepatorenal tipo-1 se asocia a un aumento de la presión arterial. Supresión de los niveles plasmáticos de renina y noradrenalina a niveles normales, aun aumento marcado del filtrado glomerular y normalización de la concentración plasmática de sodio y creatinina en un número significativo de pacientes (aproximadamente 50%). En hecho notable es que la insuficiencia renal no suele reaparecer tras la finalización del tratamiento. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis de que el síndrome hepatorenal tipo-1 es debido a un desarrollo simultáneo de una acentuación de la vasodilatación arterial característica de los pacientes cirróticos, que es corregida por el vasoconstrictor, y un descenso del gasto cardíaco relacionado con una hipovolemia central, que es corregida mediante la administración de albúmina. La incidencia de efectos adversos a este tratamiento es escasa. La probabilidad de supervivencia después de la normalización de la concentración plasmática de creatinina aumenta y una proporción significativa de pacientes pueden llegar al trasplante hepático. La terlipresina (0.5-2 mg cada 4 horas) es el vasoconstrictor más frecuentemente empleado en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1. Sin embargo, los agentes alfa adrenérgicos noradrenalina y midodrina a dosis que aumenten la presión arterial por encima de 10 mmHg también se han mostrado eficaces. La dosis recomendada de albúmina es 1 mg/Kg de peso corporal el primer día seguido de 20-40 mg/día durante 7-14 días hasta 48 horas después de la normalización de la creatinina sérica (<1.5 mg/dl). Aunque la concentración plasmática de creatinina se normaliza en muchos pacientes con síndrome hepatorenal tipo-1 tratados, el filtrado glomerular continúa bajo (aumenta de valores inferiores a 10 ml/min a 30-50 ml/min), lo que indica que el tratamiento con vasoconstrictores y albúmina es capaz de corregir el descenso del filtrado glomerular asociado al desarrollo del síndrome hepatorenal tipo 1 pero no el descenso del filtrado glomerular presente en la mayoría de estos pacientes antes de la aparición del síndrome.

### Paracentesis terapéutica

La paracentesis es un tratamiento rápido, seguro y eficaz de la ascitis en la cirrosis. Es el tratamiento de elección de la ascitis a tensión. La extracción del líquido ascítico mediante paracentesis se asocia a un deterioro de la función circulatoria, que se manifiesta por un aumento en la actividad renina plasmática, en un 60%-70% de pacientes. Este deterioro de la función circulatoria es debido a una acentuación de la vasodilatación arterial que presentan estos pacientes. La incidencia de esta complicación se reduce a un 30%-40% si la paracentesis se asocia a la administración de un expansor sintético del volumen plasmático (dextrano 70 o poligelina) y sólo al 18% si se asocia a la administración de albúmina (8 g por litro de ascitis extraída). La prevalencia de disfunción circulatoria después de la paracentesis también depende del volumen de ascitis extraído. En pacientes que recibieron expansores sintéticos del volumen plasmático sometidos a paracentesis de menos de 5 litros, entre 5 y 9 litros y más de 9 litros, la incidencia de disfunción circulatoria fue del 18%, 30% y 54%, respectivamente. Los porcentajes correspondientes en los pacientes que recibieron albúmina fueron del 16%, 19% y 21%, respectivamente. La disfunción renal post-paracentesis es, por tanto, un fenómeno frecuente en pacientes con ascitis a tensión que es prevenido parcialmente tras la administración de expansores plasmáticos sintéticos pero casi totalmente tras la administración de albúmina (la prevalencia de un deterioro espontáneo en la función circulatoria en pacientes ingresados en el hospital por ascitis y mantenidos durante 7 días sólo con dieta hiposódica oscila entre el 15%-20%). La disfunción circulatoria post-paracentesis es asintomática. Sin embargo, puede asociarse a un deterioro del curso clínico de la enfermedad y a una disminución en la supervivencia.

### Shunt portocava intrahepático percutáneo (TIPS)

El TIPS constituye un tratamiento más reciente introducido para el manejo de la hipertensión portal. Funciona como un shunt portocava latero-lateral. El TIPS es muy efectivo en mejorar la función circulatoria y renal y en el manejo de la ascitis en la cirrosis. Induce un aumento marcado del gasto cardíaco, un descenso de las resistencias periféricas y una elevación de la presión en aurícula derecha y pulmonar enclavada. Estos cambios son probablemente debidos a un aumento del retorno venoso en relación a la fístula portocava. El descenso de las resistencias periféricas es una respuesta fisiológica para acomodar el aumento del gasto cardíaco y no representa un deterioro de la circulación periférica. De hecho la inserción de un TIPS se asocia a una supresión significativa de los niveles plasmáticos de renina, aldosterona, norepinefrina y hormona antidiurética, lo que indica una mejora del volumen arterial efectivo. La supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona se observa durante la primera semana tras la inserción de la prótesis y persiste durante el seguimiento. La supresión del sistema nervioso simpático de hormona antidiurética ocurre más tarde. Esta mejora en la función circulatoria induce un rápido aumento de la excreción urinaria de sodio, que ya se observa durante la primera-segunda semana y persiste posteriormente. También se observa un aumento de la concentración plasmática de sodio y del filtrado glomerular, lo cual indica un aumento de la perfusión renal y de la capacidad renal de excretar agua libre. Sin embargo estos cambios ocurren más tarde, entre 1 y 3 meses tras la inserción de la prótesis.

El TIPS solo descomprime parcialmente el sistema venoso portal. También, aunque la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona es intensa, la actividad renina plasmática y la concentración de aldosterona no descienden hasta niveles normales. La mejoría de la hemodinámica sistémica y esplácnica se asocia a una desaparición completa de la ascitis o a una respuesta parcial (ausencia de necesidad de paracentesis terapéutica) en la mayoría de pacientes. Solo un 10% de casos no responden al TIPS. De forma característica, la ascitis desaparece muy lentamente (1-3 meses). No obstante la mayoría de pacientes (>90%) requieren tratamiento continuado con diuréticos a dosis bajas para prevenir el desarrollo de ascitis y edemas. La persistencia de la hipertensión portal y el hiperaldosteronismo probablemente expliquen este hecho.

El desarrollo de encefalopatía hepática es la complicación más frecuente en pacientes cirróticos con ascitis refractaria tratados con TIPS. Más del 40% de pacientes desarrollan esta complicación. Aunque la existencia de antecedentes de encefalopatía hepática antes del TIPS es un factor predictivo de la aparición de esta complicación post-TIPS, insuficiencia hepática severa y edad superior a 70 años son factores predictivos del desarrollo de esta complicación. En la mayoría de pacientes responde al tratamiento estándar. La disfunción de la prótesis (estenosis u obstrucción completa) es el segundo efecto adverso. Ocurre en aproximadamente el 40% de pacientes cuando se utilizan prótesis con recubiertas. La utilización de prótesis recubiertas ha disminuido este problema de una forma muy significativa.

### **Antagonistas de los receptores V2 de la hormona antidiurética**

La administración oral de antagonistas específicos de los receptores renales (V2) de la hormona antidiurética (Vaptanes) en pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia dilucional se asocia a una poliuria hipotónica y a un aumento de la concentración plasmática de sodio en más de un 60% de pacientes. En estudios realizados en pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia no hay cambios significativos en la probabilidad de supervivencia. Se trata, por tanto, de un tratamiento efectivo de la hiponatremia dilucional. No obstante en un estudio prolongado efectuado con Satavaptan en pacientes cirróticos con y sin hiponatremia con la finalidad de evaluar el papel de este medicamento en el manejo de la ascitis se observó una mortalidad significativamente más alta en el grupo de pacientes tratados con espironolactona y Satavaptan que en el grupo de pacientes tratados con espironolactona y placebo. Se necesita por tanto más experiencia en el uso de estos fármacos antes de aconsejar su utilización sistemática.

## **INDICACIÓN DE ESTOS TRATAMIENTOS EN LAS DIFERENTES FASES DE LA ENFERMEDAD**

### **Pacientes con cirrosis compensada**

No se recomienda tratamiento específico para prevenir el desarrollo de ascitis en la cirrosis compensada, incluso en aquellos pacientes con hipertensión portal severa. Por tanto estos pacientes no deben recibir dieta hiposódica o diuréticos.

### **Pacientes con ascitis moderada y con ascitis a tensión**

Los pacientes con ascitis moderada responden con facilidad a dieta hiposódica y dosis bajas de espironolactona con una incidencia baja de complicaciones. Por tanto la administración de diuréticos (espironolactona 100-200 mg/día) es el tratamiento de elección en estos pacientes. Por el contrario, la mayoría de pacientes con ascitis a tensión requieren altas dosis de diuréticos. Existen varios estudios controlados demostrando que la paracentesis debe ser preferida al tratamiento diurético en estos pacientes no sólo por reducir la duración de la estancia en el hospital sino también porque se asocia a una incidencia de complicaciones (insuficiencia renal y encefalopatía hepática) mucho más baja. Una vez extraída la ascitis, los pacientes tratados con paracentesis deben recibir dieta hiposódica y diuréticos para prevenir la reacumulación de líquido.

### **Pacientes con ascitis refractaria**

Existen cinco estudios controlados comparando el TIPS frente a la paracentesis terapéutica. En dos estudios se incluyeron pacientes con ascitis refractaria y pacientes con ascitis recidivante (más de 3 episodios de ascitis en 12 meses). Los tres estudios restantes incluyeron solo pacientes con ascitis refractaria. Los resultados de estos tres últimos estudios en pacientes con ascitis refractaria claramente demuestran que el TIPS es mejor que la paracentesis en el control de la ascitis pero peor en relación al desarrollo de encefalopatía hepática. El tiempo de hospitalización y la probabilidad de supervivencia fue similar con ambos procedimientos terapéuticos. La paracentesis terapéutica es por tanto el tratamiento de elección en pacientes con ascitis refractaria. El TIPS estaría indicado en aquellos pacientes que requieren frecuentes paracentesis (3 o más por mes), sin antecedentes de encefalopatía hepática o disfunción cardíaca, edad inferior a 70 años y un score de Child-Pugh < 12.

### **Pacientes con síndrome hepatorenal.**

Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 deben ser tratados con albúmina intravenosa y vasoconstrictores durante 1-2 semanas. La insuficiencia renal revierte (normalización de la concentración plasmática de creatinina) en 40%-60% de casos, lo cual



se asocia a un aumento en la probabilidad de supervivencia. Existen dos estudios contradictorios en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2. En ambos estudios la insuficiencia renal revirtió en un alto porcentaje de pacientes. Sin embargo, mientras en un estudio pocos pacientes desarrollaron recidiva del síndrome tras parar el tratamiento, en otro este fenómeno fue la regla.

Se han publicado dos estudios piloto que sugieren que el TIPS puede ser un tratamiento alternativo en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1, que no responden al tratamiento con albúmina y vasoconstrictores.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moore KP, Wong F, Ginès P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau M, García-Tso G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The Management of ascites in cirrhosis: report on a consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
2. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis with ascites. *N. Engl J Med* 2004; 350:1646-1654.
3. Cárdenas A, Arroyo V. Refractory ascites. *Dig Dis* 2005; 23:30-38.
4. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-946.
5. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 2008; 28:81-95
6. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002-1010.

## SÍNDROME HEPATORRENAL

Luis Ruiz del Árbol Olmos  
Miguel Ángel Rodríguez-Gandía  
Unidad de Hemodinámica Hepática  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid

### SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorenal (SHR) es una insuficiencia renal de carácter funcional, potencialmente reversible, que se desarrolla fundamentalmente en la cirrosis hepática avanzada con ascitis y disfunción circulatoria grave y también en pacientes con hepatitis fulminante o hepatitis alcohólica, en ausencia de otras causas de fracaso renal.(1) En los pacientes con cirrosis, el SHR constituye una de las más frecuentes y graves complicaciones de la enfermedad ya que aparece en el 50% de los casos antes de fallecer y entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados. En los pacientes con ascitis el riesgo de desarrollar SHR es del 18% y del 39% al año y a los 5 años respectivamente.

**Fisiopatología del SHR.** En las fases iniciales de la cirrosis, la función circulatoria esta alterada fundamentalmente por la disminución en las resistencias vasculares sistémicas, debido a la vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la hipertensión portal de grado moderado. En este estadio, el gasto cardíaco aumenta permitiendo mantener un volumen arterial efectivo y una presión arterial normal. Cuando la cirrosis progresa, se desarrolla una marcada reducción en las resistencias vasculares sistémicas pero el gasto cardíaco disminuye (2,3) y al ser insuficiente, surge una hipovolemia arterial efectiva. En estos pacientes con cirrosis avanzada, la presión arterial debe ser mantenida por la hiperactividad del sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático y en las fases finales, por la hormona antidiurética.(4) Esta respuesta homeostática a la hipovolemia arterial, origina a nivel renal retención de sodio-agua y a insuficiencia renal (SHR) caracterizada por una intensa hipoperfusión resultado de una vasoconstricción y reducción en el flujo sanguíneo renal asociada a una disminución en la síntesis de los vasodilatadores intrarrenales. Por otra parte, la activación de los sistemas vasoconstrictores también origina vasoconstricción en otros territorios regionales como las extremidades, hígado y cerebro.

**Diagnóstico del SHR.** En el SHR no hay marcadores específicos para efectuar su diagnóstico. El SHR se define por un rápido y progresivo deterioro en la función renal en ausencia de otras causas (enfermedad renal obstructiva o parenquimatosa, shock circulatorio o de origen séptico, pérdida de volumen grave o medicamentos nefrotóxicos) que no responde a las 48 h de tratamiento con la supresión de diuréticos y a una expansión de volumen con albúmina i.v. (Club Internacional de la Ascitis) (1) Estos criterios diagnósticos (Tabla 1) se diferencian de los previamente establecidos en: 1.- La expansión de volumen debe ser realizada con albúmina (1g/kg de peso hasta un máximo de de 100 g) y no con suero salino. 2.- El diagnóstico de SHR se puede establecer cuando en el curso de una infección bacteriana en ausencia de shock séptico, la insuficiencia renal no mejora durante el tratamiento antibiótico y 3.- Excluyen a). La realización del aclaramiento de creatinina porque es difícil de realizar y no aumenta la sensibilidad en la estimación de la función renal. b). Los criterios menores (índices urinarios) porque tienen poca sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, el diagnóstico diferencial del SHR tipo1 con la necrosis tubular aguda (NTA) puede ser difícil. Aunque la presencia de células epiteliales tubulares inclina hacia el diagnostico por NTA, los cilindros granulosos se pueden observar en el sedimento urinario en ambas condiciones. Es conveniente recordar que los índices urinarios durante el tratamiento diurético no son válidos.

**Clínica del síndrome hepatorenal .-** Hay dos tipos de SHR (Tabla 2). (1) El SHR tipo I se caracteriza por un incremento en la concentración de creatinina sérica mayor de 2.5 mg/dL (221 µmol/L) en menos de 2 semanas y suele aparecer en pacientes con insuficiencia hepática grave (ictericia, encéfalopatía y coagulopatía) de forma espontánea o en relación con un factor precipitante como una infección bacteriana, principalmente peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hemorragia digestiva, intervención quirúrgica o hepatitis alcohólica aguda. Los pacientes con SHR tipo 1 clínicamente tienen un fracaso multiorgánico ya que además de la insuficiencia renal hay afectación cardio-circulatoria, cerebral, hepática y adrenal. El pronóstico es muy sombrío ya que la supervivencia media sin tratamiento o si éste fracasa es menor de 2 semanas y del 25% al mes y 10% a los 3 meses. En el SHR tipo II el deterioro de la función renal tiene un curso estable o lentamente progresivo, y surge con la progresión de la disfunción circulatoria de la cirrosis. Clínicamente se observa en pacientes con ascitis refractaria y con función hepática relativamente conservada. El pronóstico en los enfermos con SHR tipo 2 es más favorable siendo el promedio de supervivencia entre 4-6 meses. En resumen, el pronóstico de los enfermos con SHR está en relación con el tipo de SHR y el grado de insuficiencia hepática cuantificado por el sistema MELD.

## Tratamiento del SHR

### Medidas generales.

Los pacientes con SHR tipo 1 requieren hospitalización, mientras que aquellos con SHR tipo-2 se pueden tratar de forma ambulatoria. En los pacientes con SHR tipo-1 es útil evaluar el estado del volumen intravascular mediante la determinación de la presión venosa central y se debe efectuar expansión de volumen plasmático mediante albúmina i.v. (Tabla 1) para corregir el componente pre-renal asociado. Es conveniente evitar la excesiva administración de soluciones cristaloides por el riesgo de agravar la hiponatremia e incrementar la ascitis. Los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona se deben suspender por el riesgo de hiperpotasemia. La ascitis si es tensa, debe ser tratada con paracentesis y la subsiguiente reposición de volumen con seroalbúmina i.v. Se deben excluir otras causas de fracaso renal y buscar factores precipitantes como infecciones fundamentalmente la PBE. Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección inicial para las infecciones bacterianas y en aquellos pacientes con sepsis, puede estar indicada la administración de hidrocortisona por la existencia asociada de una insuficiencia adrenal relativa. La mayoría de los enfermos con SHR están malnutridos, por ello, la nutrición debe tener una consideración especial pero es necesario que la dieta sea baja en sal. Simultáneamente, en el paciente se evaluará la función hepática y las enfermedades asociadas para determinar el pronóstico y el tratamiento. Existen varias formas de tratamiento en los enfermos con SHR: trasplante hepático, tratamiento farmacológico, y la implantación de una DPPI o TIPS.

**Trasplante hepático.** En los enfermos con SHR y candidatos al trasplante ortotópico de hígado (TOH), este procedimiento es el tratamiento de elección porque ofrece la posible curación de la enfermedad hepática y renal. La introducción del sistema MELD al predecir el pronóstico en la evaluación de candidatos al TOH, ha incrementado el número de pacientes con SHR trasplantados y además, en comparación a otros pacientes con igual puntuación MELD les permite tener prioridad en su realización al tener los pacientes con SHR menos supervivencia. (5) A pesar de su mayor gravedad en el momento del TOH, la supervivencia en los pacientes con SHR tipo 2 a los 3 años, no es diferente antes y después de la utilización del MELD (74.7% vs. 73.1%). En los pacientes con SHR tipo 1 en los que fracasa el tratamiento farmacológico (ver más adelante) la aplicabilidad del TOH es limitada, debido a que la supervivencia es inferior al tiempo para la realización del TOH.

Los pacientes con SHR tienen después del TOH, más complicaciones, una estancia en UVI más prolongada y requieren mayor frecuencia de hemodiálisis que los enfermos cirróticos sin SHR. (6) Después del TOH, la normalización de la función renal es variable. La supervivencia post-trasplante a los 5 años en los pacientes con SHR es del 60% significativamente inferior a los trasplantados sin SHR. (6) La función renal pretrasplante es un factor predictivo pronóstico de supervivencia a corto y largo plazo post-trasplante y de la viabilidad del injerto. (7) Por ello, es importante la indicación precoz del trasplante en pacientes con ascitis y factores de riesgo de desarrollo de SHR. Entre el 7-18% de los enfermos con SHR desarrollan insuficiencia renal crónica post-TOH. (6) El trasplante hepato-renal combinado está indicado en los pacientes con insuficiencia renal crónica asociada a cirrosis e hipertensión portal sintomática, insuficiencia renal aguda o SHR con creatinina > 2.0 mg/dL y tratamiento con más de 8 semanas de diálisis y enfermedad renal crónica con filtrado glomerular < 30 ml/min asociada a insuficiencia hepática.

**Tratamiento farmacológico.** El objetivo del tratamiento farmacológico es normalizar la insuficiencia renal, aumentar la supervivencia y en aquellos candidatos al TOH permitir su realización. Los agentes farmacológicos pueden ser agrupados en dos categorías: vasodilatadores renales y los vasoconstrictores sistémicos.

Vasodilatadores renales.- Las prostaglandinas, dopamina y antagonistas de la endotelina se han utilizado intentando disminuir la vasoconstricción renal pero no eficaces en el tratamiento del SHR. La dopamina a dosis subpresoras aunque aumenta el flujo plasmático renal y la vascularización cortical renal, carece de efecto significativo sobre el filtrado glomerular y la excreción de sodio y agua.

Vasoconstrictores sistémicos.- La administración de análogos de la vasopresina, y agonistas- $\alpha$  (midodrina, norepinefrina) se han demostrado efectivos en el tratamiento del SHR. Los análogos de la vasopresina tienen un efecto vasoconstrictor a través de su acción sobre los receptores V1 de la vasopresina que están presentes en el músculo liso de la pared arterial. El análogo de la vasopresina más utilizado es la terlipresina (9) que se administra a dosis de 1 mg/4-6 horas, y se incrementa 0,5 mg cada 2 días si no se produce respuesta (disminución en la cifra de creatinina sérica >25%), hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/24 horas. El tratamiento puede ser interrumpido si la creatinina sérica no ha disminuido en los primeros 3 días o la reducción no es mayor del 50% después de 7 días de tratamiento con dosis elevadas. (1) En los pacientes con respuesta precoz, el tratamiento se debe continuar hasta que la cifra de creatinina sérica sea inferior a 1,5 mg/dl o durante un máximo de 14 días. La asociación de terlipresina con la infusión de albúmina i.v. (1 g/kg el primer día hasta una dosis máxima de 100g, seguido de 20-40 g/día) es más eficaz que el tratamiento aislado con terlipresina.(10) No está bien establecido el mecanismo por el cual este tratamiento combinado aumenta la tasa del filtrado glomerular, pero es lógico considerar, que la terlipresina actúe por vasoconstricción esplácnica y redistribución del volumen sanguíneo y esto asociado al efecto de la albúmina i.v. que incrementa la volemia efectiva y el gasto cardíaco se produzca un aumento del volumen sanguíneo central y secundariamente una inhibición en la actividad del sistema renina-aldosterona y nervioso simpático permitiendo que el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular sean más sensibles

al aumento de la presión arterial. (11,12) Durante el tratamiento con vasoconstrictores y albúmina pueden observarse 3 tipos de respuesta (Tabla 3).

Estudios no controlados, retrospectivos, no aleatorizados, la mayoría realizados en pocos enfermos con SHR tipo-1 y en único centro, sugirieron que la respuesta completa se produce en el 42-77% de los enfermos que contrasta con el 5-10% de recuperación espontánea observada en las series históricas sin tratamiento. (1,9) Recientemente, dos estudios controlados en SHR tipo 1, han demostrado que en los pacientes tratados con terlipresina asociada a la albúmina, la respuesta completa era obtenida en el 34-44% vs 9-13% en el grupo que solo recibía albúmina. (13,14) En los pacientes que se produce una mejoría en la función renal, la supervivencia es más prolongada (70 vs. 13 días) que en aquellos que no responden al tratamiento. Un meta-análisis demuestra una respuesta completa en el 50% de los pacientes tratados con terlipresina. La recurrencia en el SHR tipo 1 es infrecuente después de la finalización del tratamiento y se ha documentado en 9 de 65 pacientes, revirtiendo el SHR con la reintroducción del tratamiento. En el momento actual hay un gran número de preguntas aún sin resolver por ejemplo ¿cual es la dosis de terlipresina con la que se obtiene el mayor beneficio con la mayor eficacia y el menor riesgo?. ¿La terlipresina administrada como infusión continua puede tener mayor eficacia terapéutica con menos efectos adversos que el tratamiento con bolos i.v.?

El tratamiento con terlipresina más albúmina también es beneficioso en pacientes con SHR tipo-2 ya que se obtiene un mayor índice de respuesta (80%) que en el SHR tipo-1. Sin embargo, la recurrencia se produce en todos los casos al interrumpir la terapéutica. (10,15) En los pacientes con SHR en lista de trasplante cuando el tratamiento farmacológico ha permitido la normalización de la función renal, tienen después del TOH una evolución similar a los enfermos con función renal normal pretrasplante.(16)

Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con terlipresina son las complicaciones cardiovasculares o isquemia (12%), el dolor cólico abdominal y la diarrea. Durante el tratamiento con albúmina se debe prestar particular atención a las manifestaciones cardiopulmonares mediante una estrecha vigilancia clínica y radiológica para prevenir el desarrollo del edema agudo de pulmón.

En aquellos centros donde la terlipresina no está disponible un tratamiento alternativo son los agonista adrenérgicos aunque la información disponible es limitada. La noradrenalina i.v. (0,5-3 mg/h) asociada a albúmina durante 5 días ha sido administrada en el SHR tipo-1 revirtiendo la función renal en 10 de 12 (83%) pacientes tratados.(17) Estos hallazgos sugieren que la noradrenalina es efectiva y segura en el tratamiento del SHR aunque los resultados requieren confirmación en series más amplias. En USA los estudios no aleatorizados y retrospectivos sugieren que la combinación de midodrina (agonista adrenérgico) vía oral (5-15 mg/8h) con octreotide subcutáneo (100-200 g/8 h) puede normalizar la función renal y aumentar la supervivencia al mes en pacientes con SHR tipo-1, sin aparición de efectos adversos. (18) La midodrina también ha sido utilizada en monoterapia oral en 8 pacientes con SHR tipo-2 mejorando levemente la hemodinámica sistémica pero sin efecto sobre la función renal (19). En un estudio reciente doble ciego, el octreotide asociado a albúmina durante cuatro días no demostró ningún efecto beneficioso sobre la función renal.(20)

**Derivación portosistémica percutánea intrahepática.** Cinco estudios no controlados han investigado los efectos del TIPS en pacientes con SHR tipo-1 y tipo-2. (21) La implantación de un TIPS en estos pacientes se asocia a una disminución en la presión portal y a una expansión del volumen central e incremento del gasto cardíaco con disminución en la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos que resulta en un efecto beneficioso en la función renal a las 2-4 semanas del tratamiento aunque no se recupera completamente la capacidad de excretar sodio. Los resultados terapéuticos sugieren un aumento de la supervivencia a las 12 semanas del 53% en aquellos pacientes con SHR tipo-1 que tienen una función hepática Child-Pugh menor de 12 puntos, sin antecedentes de encefalopatía o bilirrubina sérica inferior a 5 mg/dL. Por consiguiente, la aplicabilidad del TIPS en pacientes con SHR tipo-1 es limitada. El efecto sobre la supervivencia en los pacientes con SHR tipo-2 no está definido. La recurrencia del SHR es infrecuente excepto si hay disfunción del TIPS. La complicación más frecuente es la encefalopatía hepática que en el 50% de los casos puede controlarse con lactulosa.

**Tratamiento combinado.** El tratamiento farmacológico o la implantación de un TIPS en monoterapia mejora pero no normaliza la función renal sugiriendo que persiste una hipovolemia efectiva. Recientemente, un estudio prospectivo a los pacientes con SHR tipo-1 y función hepática preservada (Child-Pugh <12 puntos) que inicialmente respondían al tratamiento farmacológico (midodrina+octreotide i.v.+albúmina) se les realizó posteriormente, la implantación de un TIPS. Este tratamiento combinado y secuencial producía una progresiva mejoría en la tasa de filtrado glomerular y completa normalización de la función renal. (22) Los 5 enfermos que recibían el tratamiento combinado vivían 6-30 meses después y solo un paciente precisó trasplante. Por el contrario, los pacientes que respondían al tratamiento farmacológico pero no recibían un TIPS, morían o requerían TOH. En pacientes con SHR tipo-2 de forma similar también se ha observado un efecto beneficioso del tratamiento combinado. Estos hallazgos requieren confirmación mediante estudios prospectivos.

**Técnicas de sustitución renal.** La hemodiálisis en el tratamiento de pacientes con SHR, presenta un gran número de efectos adversos graves incluyendo hipotensión, coagulopatía y hemorragia digestiva. Por todo ello, no se considera una terapia útil en la

actualidad y sólo estaría indicada en pacientes con SHR asociado a un fallo hepático agudo mientras se recupera la función hepática o en pacientes seleccionados con hepatopatía crónica en lista de TOH que no responden al tratamiento con vasoconstrictores, TIPS o que desarrollan sobrecarga de volumen, acidosis metabólica intratable o hiperpotasemia, aunque la eficacia real en estos casos, no ha sido definida. La ultrafiltración continua arteriovenosa, se ha empleado también en enfermos con SHR. Esta técnica produce menor hipotensión que la diálisis y por ello es mejor tolerada pero la experiencia es muy limitada. No hay estudios comparando las técnicas de sustitución renal frente al tratamiento vasoconstrictor.

El MARS (acrónimo de "molecular absorbent recirculating system") es un procedimiento de diálisis modificado, conteniendo albúmina el líquido de diálisis, el cual recircula y perfunde a través de columnas intercambiadoras de aniones eliminando las sustancias ligadas a la albúmina y el exceso de agua. Existe insuficiente información sobre este procedimiento y los datos son controvertidos. (23) Desconocemos si con este procedimiento el descenso en la creatinina sérica es debido a una mejoría en la función renal o por el proceso de filtración. La diálisis con albúmina extracorpórea es un procedimiento de coste elevado, en fase experimental y por consiguiente, debe ser empleado en el contexto de ensayos clínicos controlados.

**Profilaxis del SHR.** El desarrollo de SHR con frecuencia está precedido de un factor precipitante, por ello, deben reconocerse precozmente los factores reversibles que deterioran la función hepática y/o renal. Especial atención se debe tener el tratamiento farmacológico de la hipertensión portal con nitratos, prazosin, en los enfermos con cirrosis y ascitis, ya que pueden causar un deterioro en la función renal. (24) Así mismo, el tratamiento con medicamentos que inhiben la generación de Angiotensina II, como el captopril, o que antagonizan con su receptor (losartan), incluso a pequeñas dosis pueden producir una reducción en el filtrado glomerular y en la excreción de sodio.

En los enfermos con ascitis es importante el mantenimiento del volumen circulante efectivo, por ello, se debe hacer una adecuada reposición de la volemia en pacientes con hemorragia digestiva. En los pacientes con ascitis tensa, la disfunción circulatoria post-paracentesis terapéutica se previene mediante la expansión de volumen con albúmina i.v. (8 g/L de ascitis extraído). (25) El tratamiento con albúmina también podría prevenir el deterioro de la función renal durante el tratamiento con diuréticos proximales y distales. Sin embargo, esta indicación terapéutica es controvertida. (25) El 33% de los enfermos con PBE desarrollan SHR tipo-1 a pesar de la resolución de la infección con el tratamiento antibiótico. El SHR asociado a PBE se reduce al 10% con la administración de antibióticos (cefotaxima) asociado a albúmina i.v. (1,5 g/kg en el momento del diagnóstico de la PBE y 1 g/kg 48 horas después). (26) Recientemente, se ha observado que en los enfermos cirróticos con un contenido en proteínas en el líquido ascítico <15 g/L, si tienen deterioro de la función renal y/o hepática (bilirrubina >3 mg/dL, Child-Pugh >10 puntos, hiponatremia <130 mmol/L o creatinina sérica >1.2 mg/dL, el tratamiento prolongado con norfloxacin via oral (400 mg/día) reduce el riesgo de aparición de SHR y prolonga la supervivencia. (27)

En la hepatitis alcohólica grave, la administración de pentoxifilina (400 mg v.o./8 h), un inhibidor del factor de necrosis tumoral, ha demostrado que disminuye la incidencia de SHR (grupo tratado con pentoxifilina 8% vs. placebo 35%). (28)

## BIBLIOGRAFÍA.-

1. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007; 56:1310-1318.
2. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
3. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
4. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
5. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodes J, Gines P: MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 41: 1282-1289, 2005
6. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal-function on survival after liver-transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-365.
7. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ: Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 35: 1179-1185, 2002
8. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008; 8: 2243-2251.
9. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
10. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.

11. Brenner BM, Troj JL, Daugharty TM, et al. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma-flow dependence of GFR. *Am J Physiol* 1972;223:1184-1190.
12. Arendshorts WJ, Gottschalk CW. Glomerular ultrafiltration dynamics: euvoletic and plasma volume-expanded rats. *Am J Physiol* 1980;239:F171-F186.
13. Sanyal A, Boyer T, García-Tsao G et al. A prospective randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2006; 44: 694A.
14. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara G et al. Randomized comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 82A
15. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363–1368.
16. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodes J: Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 40: 140–146, 2004
17. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-80.
18. Esrailiam E, Pantageo ER, Kyulo NL, et al. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepato-renal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52:742–748.
19. Angeli P, Volpin R, Piovano D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF, Casiglia E, Sticca A, De Toni R, Pavan L, Gatta A: Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 937–943, 1998
20. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003;38:238-43.
21. Senzolo M, Cholongitas E, Tibballs J, Burroughs A Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:1143–1150.
22. Wong F, Pantea L, Sniderman K: Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 40: 55–64, 2004
23. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 2000;6:277-86.
24. Salmeron JM, Ruiz del Arbol L, Gines A, Garcia-Pagan JC, Gines P, Feu F, et al. Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17: 800-6.
25. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-del-Arbol L, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1016.
26. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L. et al. Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
27. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133: 818-24.
28. 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;119:1637–1648.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del Club Internacional de la Ascitis para el Síndrome Hepatorrenal**

- Cirrosis con ascites
- Creatinina (>1.5 mg/dL) sin diuréticos y expansión con albumin i.v.(1 g/kg.d) (máximo 100g) en 48 h
- Ausencia de shock y tratamiento reciente o actual con agentes nefrotóxicos
- Ausencia de enfermedad renal indicada por:
  - Proteinuria <500 mg/dl,
  - microhematuria (>50 hematíes /campo)
  - Ecografía renal anormal

**Tabla 2. Clínica del síndrome hepatorrenal**

**SHR Tipo I.-** Insuficiencia renal rápidamente progresiva definida por un aumento superior o igual al 100% de la creatinina sérica inicial hasta alcanzar un nivel superior a 2,5 mg/dL (226 µmol/L), en menos de 2 semanas.

**SHR Tipo II.-** Insuficiencia renal moderada (creatinina sérica 1,5 - 2.5 mg/dl ó 133 - 226 µmol/L) de curso lentamente progresivo o estable.

**Tabla 3. Tipos de respuesta al tratamiento con vasoconstrictores**

**Respuesta completa.** Disminución de la cifra creatinina sérica a menos de 1.5 mg/dl).

**Recidiva del SHR.** Aumento de la creatinina sérica superior a 1.5 mg/dl, después de la finalización del tratamiento

**Respuesta parcial.** Disminución

# DIAGNÓSTICO DE LAS LOEs

Nerea Fernández Ros

Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

## 1 INTRODUCCIÓN

La frecuencia con que se detectan lesiones ocupantes de espacio hepáticas (LOEs) ha aumentado en los últimos años, en parte debido a la disponibilidad y mejora en la calidad de las técnicas radiológicas con que se cuenta en la práctica clínica. La mayoría de estas lesiones se detectan incidentalmente en pacientes asintomáticos. La lista de lesiones que pueden ser detectadas en el hígado es extensa, incluyendo lesiones benignas y malignas, primarias o metastásicas, abscesos y una gran variedad de lesiones quísticas. Ante esto, debemos abordar el diagnóstico con todas las herramientas posibles. Una historia clínica precisa junto con un examen físico exhaustivo pueden ayudarnos a enfocar las posibilidades diagnósticas que se nos presentan: así, el uso de anticonceptivos orales o anabolizantes deben hacernos sospechar un adenoma así como la presencia de una colangitis esclerosante de base al colangiocarcinoma; una hepatopatía crónica nos deben poner en alerta ante un posible hepatocarcinoma; o antecedentes previos de una neoplasia aumenta la sospecha de metástasis hepáticas.

La tabla 1 muestra una clasificación de los tumores sólidos (benignos y malignos) más frecuentes en relación con la presencia de un hígado cirrótico o no. Así, la primera opción diagnóstica ante un hígado cirrótico sería el hepatocarcinoma y en el caso de un hígado no cirrótico, globalmente, tendríamos las metástasis hepáticas seguidas del hemangioma hepático. En esta clasificación no se tienen en cuenta las lesiones quísticas más frecuentes y que en ocasiones también pueden plantear una duda diagnóstica importante llegando a la necesidad de estudio histológico para descartar malignidad.

En un porcentaje no desdeñable de los casos, logramos un diagnóstico concluyente con las técnicas de imagen habituales (US,TAC, RMN). Sin embargo, en otras ocasiones, para obtener un diagnóstico definitivo debemos recurrir a la toma de muestra histológica. El desarrollo, además, de técnicas inmunohistoquímicas, junto con la hibridación in situ, permiten en muchos de estos casos, establecer tanto la naturaleza maligna o benigna de la lesión como determinar la naturaleza primaria o metastásica de la misma.

A continuación, pasamos a describir las principales lesiones hepáticas según naturaleza quística o sólida.

## 2 LESIONES QUÍSTICAS

### 2.1 Introducción

La mayoría de estas lesiones se diagnostican de manera incidental y generalmente tienen un curso benigno. Sólo una minoría producen sintomatología y cuando la producen está en relación con complicaciones como la hemorragia, ruptura a cavidad peritoneal o vía biliar, infección y compresión de árbol biliar. Aunque infrecuentes, no se pueden olvidar las lesiones malignas que simulan lesiones benignas de apariencia quística: el hemangioendotelio epitelioide del adulto, el hepatocarcinoma glandular, el cistoadenocarcinoma, las metástasis hipervasculares y quísticas y el sarcoma embrionario indiferenciado.

### 2.2 Quiste simple

Es una lesión de contenido quístico claro que no comunica con árbol biliar y que se presenta en aproximadamente el 1% de la población general. La proporción mujer a hombre es 1.5:1, y son asintomáticos salvo complicación. Únicos en su mayoría, la presencia de múltiples quistes debe hacernos descartar una enfermedad poliquística hepática-renal. La ecografía es generalmente suficiente para diferenciar el quiste simple del resto de lesiones quísticas del hígado. Se trata de una lesión anecoica, de contenido líquido, de fina pared, redondeada y con refuerzo posterior. Tanto en el TAC como en RMN, no capta contraste. Cuando presentan hemorragia en el interior del quiste aparecen ecos en su interior por lo que se podría optar por una aspiración de su contenido para análisis anatomopatológico y descartar definitivamente la existencia de un cistoadenoma/cistoadenocarcinoma.

### 2.3 Cistoadenoma/Cistoadenocarcinoma

Son lesiones poco frecuentes, con predominio en edad adulta, de crecimiento progresivo y, por tanto, sintomáticos. En ecografía aparecen como lesiones hipoeoicas con pared engrosada e irregular y ecos internos. En el TC, hipodensos con septos en su interior, incluso multiloculados. El examen histológico es necesario para diferenciar el cistadenoma del cistoadenocarcinoma, puesto que hasta un 15% de los cistoadenomas malignizan.

### 2.4 Quiste hidatídico

Cuando aparece sintomatología suele ser secundaria a efecto masa o bien debida a complicaciones como la ruptura a vía biliar (cólico biliar, ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis). A diferencia del quiste simple, presenta una cápsula periférica con vesículas hijas y calcificaciones frecuentes así como detritus hiperecogénicos en su interior. La serología, positiva en más de dos tercios de los casos, apoya el diagnóstico radiológico.



## 2.5 Otras lesiones quísticas del hígado

Las metástasis hepáticas de algunas neoplasias primarias de estirpe neuroendocrina, ovario, páncreas, riñón y colon, pueden asentar sobre el parénquima hepático como lesiones quísticas. El absceso hepático se presenta en un contexto clínico infeccioso y produce imágenes quísticas con halo perilesional hipercaptante.

## 3 LESIONES SÓLIDAS BENIGNAS

### 3.1 Hemangioma

Globalmente es el segundo tumor hepático en frecuencia después de la metástasis hepáticas. Dentro de las lesiones benignas del hígado, se sitúa a la cabeza con una prevalencia del 1-2% en la población general. Suele aparecer en adultos con una odds ratio de 6:1 para las mujeres (probable reflejo de la influencia de hormonas sexuales en la fisiopatología) e importante asociación con el uso de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva en el caso de mujeres sometidas a cirugía ginecológica. Generalmente son únicos, denominándose hemangioma gigante si presenta un tamaño superior a los 4 cm. Suelen ser asintomáticos aunque en ocasiones pueden manifestarse con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca por secuestro vascular y/o con el síndrome de Kassabach-Merritt que añade plaquetopenia.

Radiológicamente, se trata de una lesión hiperecogénica con refuerzo posterior en ecografía. Esto ocurre en un 70% de los casos. En el 30% restante, se presenta como iso/hipoecoico con realce hiperecoico (en relación con pseudocápsula). Aunque en TAC suelen ser hipodensos con realce periférico en fase arterial, la técnica de imagen confirmatoria más utilizada es la RMN (con una sensibilidad del 100% y especificidad del 95%) que muestra como una lesión hipointensa en T1 con hiperintensidad en T2 y realce periférico tras gadolinio. Su patrón de captación es típico (intenso, precoz, periférico y centripetamente progresivo) que confiere una especificidad cercana al 100%. Histológicamente, presenta una pseudocápsula fibrosa que limita la lesión, en la que destacan vasos dilatados e irregulares con hematíes en su interior separados por tejido fibroso, aunque la biopsia prácticamente nunca es necesaria para confirmar el diagnóstico.

### 3.2 Hiperplasia nodular focal (HNF)

Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, con una prevalencia del 0.4-0.8% y predomina en mujeres en edad fértil. Hasta en un 20% de los casos pueden ser múltiples de tamaño menor a 5 cm. Parece ser debida a una respuesta hiperplásica secundaria a una lesión vascular isquémica. Asintomáticas y sin potencial de malignización, aunque pueden crecer bajo terapia estrogénica, el problema que puede plantear es el diagnóstico diferencial con el adenoma y el hepatocarcinoma.

Radiológicamente, la HNF es difícil de detectar con ecografía convencional, ya que presenta una ecogeneidad parecida al parénquima hepático normal. Su vasculatura se evidencia con la ecografía-doppler. En ecografía con contraste, presenta un realce centrífugo en fase arterial con vascularización "estrellada" dejando la característica cicatriz central residual. En TAC presenta realce en fase arterial y lavado en fase tardía. En RMN, se muestra hipo/isointensa en T1, con hiperintensidad en T2 con región estrellada más hiperintensa. En fase arterial presenta intenso realce precoz, homogéneo, intenso y fugaz con disminución en fase venosa pero persistencia de señal en cicatriz central. Capta SPIO y contrastes hepatocitarios específicos.

Macroscópicamente, nodular, sin cápsula y cercano a la cápsula hepática en muchas ocasiones. Suelen presentar una cicatriz fibrosa central que es lo que confiere el comportamiento radiológico arriba indicado. Al microscopio, nos encontramos con hepatocitos dispuestos en nódulos, separados parcialmente por tejido conectivo, que tienden a extenderse desde la zona central. Presentan estructuras ductales biliares con infiltrado inflamatorio crónico y vasos de mediano/gran calibre. Puede presentar, además, células de Kupffer que es lo que permite su captación de SPIO. La ausencia de cápsula y la presencia de tejido conectivo permiten diferenciarlo del adenoma.

### 3.3 Adenoma

Es una lesión infrecuente, con una prevalencia del 0.001% de la población. Más frecuente en mujeres jóvenes, su presencia está asociado a la toma de anticonceptivos orales, anabolizantes, fármacos como la carbamazepina y enfermedades congénitas como la glucogenosis tipo 1. Su asociación al síndrome de Rendu-Osler-Weber y a hemangiomas potencian la posibilidad de que derive de una alteración vascular primitiva. Se habla de adenomatosis cuando existen más de 10 adenomas, y en estos casos es mayor la frecuencia de complicaciones derivadas de necrosis/hemorragia intratumoral. Su potencial de malignización está bien establecido pero se desconoce con certeza su frecuencia, que algunos han estimado en un 1%.

Radiológicamente y al igual que la HNF, en ecografía convencional pueden ser difíciles de detectar, puesto que normalmente son isoecoicos y sólo se hacen evidentes cuando existe rechazo de las estructuras vasculares. Mediante ecografía con contraste podemos ver su realce centripeto sin la vascularización estrellada que presentaba la HNF. En TAC se presenta como una masa heterogénea (necrosis o hemorragia intralesional), iso/hipodensa que en fase portal presenta adquisición precoz del contraste que no persiste por shunt a-v intratumoral. Suelen ser hiperintensas si es hemorrágico en T2 (60-75%). Tras contraste, existe un aumento de intensidad muy precoz con realce de vasos periféricos e intratumorales volviéndose isointensos en fase portal. Puede presentar, además, células de Kupffer que es lo que permite su captación de SPIO al igual que con la HNF y se contrastan con los hepatoespecíficos, a excepción de BOPTA.

En un adenoma no hemorrágico el diagnóstico definitivo por imagen es muy difícil. La muestra histológica es muchas veces necesaria para un diagnóstico concluyente. Sin embargo, en ocasiones incluso con muestra histológica puede ser difícil diferenciarlo de la HNF en el caso de su variante telangiectásica que carece de cicatriz fibrosa central o incluso de un hepatocarcinoma bien diferenciado que puede aparecer en un hígado sano.

Macroscópicamente son lesiones redondeadas, bien delimitadas con cápsula, de color más claro que el parénquima vecino. A la luz del microscopio, se observan hepatocitos grandes algo desorganizados, sin espacio porta, venas centrolobulillares, conductos biliares ni fibrosis. Puede haber alguna célula de Kupffer. En estudio inmunohistoquímico, presentan positividad hasta en un 75% para receptores de estrógeno y progesterona.

### 3.4 Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)

Son nódulos de regeneración múltiples (1-10 mm de tamaño) sin fibrosis. En su fisiopatología se ha invocado un mecanismo de alteración del flujo vascular intrahepático, se asocia a una amplia lista de enfermedades hematológicas y linfoproliferativas, conectivopatías, celiacía y al uso de fármacos inmunomoduladores. No existe prevalencia de género. Producen clínica derivada de hipertensión portal, sin potencial de malignización. Aunque es una transformación nodular, no presenta problemas de diagnóstico con lesiones focales.

## 4 LESIONES SÓLIDAS MALIGNAS

### 4.1 Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma supone un 10-15% de todas las neoplasias hepatobiliares primarias siendo la segunda en frecuencia después del hepatocarcinoma. La forma más común de presentación es la forma rápidamente expansiva e infiltrativa con la consecuente clínica de patología obstructiva biliar y vascular. Suele tratarse de colangiocarcinoma perihiliares con afectación tanto de vía biliar intra como extrahepática. Sin embargo, existe una forma de expansión exclusivamente intrahepática que frecuentemente se cataloga incorrectamente como metástasis de adenocarcinoma de origen no filiado.

Radiológicamente, el colangiocarcinoma puede verse con ecografía convencional como una imagen isoecoica intraluminal en más del 65% de los casos. La técnica radiológica que delimita con mayor precisión la lesión tumoral es la RMN, observándose una masa hipointensa en T1, hiperintensa en T2 con aumento de señal con el contraste, sobre todo en fase arterial y que permanece incluso 30 minutos después de inyección del mismo en relación con abundante tejido fibroso que lo constituye. Suelen ser lesiones hipovasculares con borde hipervascular (en relación con una pseudocápsula fibrosa). La colangio-RMN puede mostrar dilatación periférica de la vía biliar.

Macroscópicamente, el colangiocarcinoma intrahepático- con sus posibles variantes morfológicas de tipo periductal, intraductal y efecto masa- suele presentarse como una masa homogénea, con bordes irregulares, con una pseudocápsula fibrosa, sin necrosis ni hemorragia intratumoral. Generalmente, las células tumorales suelen encontrarse en la periferia de la masa con presencia de abundante matriz extracelular en el centro. En el caso de una situación peri o intraductal, la presencia de una tumoración micropapilar junto con ectasia ductal pueden orientarnos a su diagnóstico.

### 4.2 Hepatocarcinoma

Constituye la neoplasia primaria hepática más frecuente y sexta en términos globales. En un 80% de los casos, asienta sobre un hígado cirrótico y es en estos pacientes la causa principal de mortalidad. Por ello, cualquier paciente cirrótico independientemente de su etiología, especialmente VHB, debe ser sometido a screening mediante ecografía cada 6-12 meses, así como pacientes no cirróticos portadores de VHB que reúnan determinados criterios. Toda lesión que aparece en un hígado cirrótico si no cumple características típicas de hemangioma, debe ser considerado como un posible HCC hasta que no se demuestre lo contrario.

La característica por imagen del hepatocarcinoma es su carácter hipervascular y su irrigación preferentemente arterial, que se traducen en una captación precoz e intensa del contraste seguida de un lavado también precoz. Además, por RM es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. En nódulos de más de 1 cm, la demostración de estos signos en cualquier prueba de imagen con contraste, ya sea ecografía, CT o RM, permite el diagnóstico de certeza en ausencia de histología. En fases más avanzadas, el comportamiento tras el contraste puede ser heterogéneo y puede haber invasión vascular. Pero es importante recordar que el diagnóstico no invasivo solo puede hacerse en tumores bien delimitados y en pacientes cirróticos, y en el resto es preciso contar con confirmación histológica. La figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico propuesto y aprobado por la AASLD ante la aparición de un nódulo hepático en paciente cirrótico dependiendo del tamaño < 1 cm, entre 1-2 cms y > 2 cm.

Histológicamente aparecen células bien definidas con citoplasma granular eosinofílico generalmente de crecimiento trabecular separado por sinusoides que pueden contener todavía células de Kupffer y células estrelladas. La invasión portal puede verse con frecuencia. La inmunohistoquímica puede ayudar en la caracterización de la lesión: Marcadores hepatoespecíficos como el anticuerpo monoclonal contra las mitocondrias hepatocitarias -Hep Par 1-; anticuerpos policlonales contra el glicocálix- CEA-, CALLA-CD10 (metaloproteinasas de membrana), TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) citoplasmático (a diferencia del nuclear que puede aparecer en enfermedad metastásica), Glipican 3 (proteína oncofetal que no se expresa en tejido adulto pero cuya expresión está aumentada en los HCC) pueden ayudarnos a ello. Esta última presenta la ventaja de ser más sensible ante HCC poco diferenciados que el resto de marcadores cuya expresión se pierde con la indiferenciación celular.

El carcinoma fibrolamelar es una variante específica que suele aparecer en hígado sano y es más frecuente en mujeres jóvenes.

### 4.3 Metástasis hepáticas

Es la lesión maligna más frecuente que asienta sobre parénquima hepático. En su diagnóstico, además de las pruebas de imagen, entran en juego la sintomatología con focalidad de un posible primario y los marcadores serológicos.

Las metástasis hepáticas suelen ser lesiones sólidas hipodensas en TAC, en relación con aumento relativo de agua en espacio extracelular y disminución de glucógeno intratumoral. Un ejemplo típico de este tipo de metástasis son las derivadas del adenocarcinoma gástrico o colorrectal- que incluso pueden presentar calcificación intratumoral-. Las lesiones se muestran típicamente hipovasculares durante la fase venosa portal. Al microscopio se observan abundantes células tumorales en la periferia junto con una mezcla de reacción desmoplásica y necrosis coagulativa en la zona central lo cual se puede traducir radiológicamente en un área periférica de hipodensidad en comparación con una zona central sin realce en relación con dicha necrosis.

No se puede olvidar otro tipo de presentación en forma de metástasis de aspecto quístico, típicas de neoplasias como el GIST, leiomiomas, melanoma, tumor carcinoide, tumor neuroendocrino y neuroblastoma. En algunos de ellos, junto con metástasis de mama y renal, las metástasis son hipervasculares con realce parcial o total durante la fase arterial.

En RMN, las metástasis suelen ser hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 con variantes de intensidad si presentaran hemorragia intratumoral, necrosis o fibrosis. Con contrastes hepatoespecíficos no realzan a diferencia del uso de SPIO que al carecer de células de Kupffer, se realzan.

Sin profundizar en la inmunohistoquímica específica de cada neoplasia primaria, destacamos nuevamente la importancia de esta técnica para poder diferenciar una lesión primaria (hepatocarcinoma, adenoma, colangiocarcinoma) de una metastásica.

### 4.4 Otras lesiones

Podemos encontrar otro tipo de lesiones como el hemangioendotelioma epiteloide (con origen en células endoteliales que hace que la inmunohistoquímica para CD34 y CD 31 sean positivas), el angiosarcoma o el sarcoma indiferenciado.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Colombo M, Lencioni R. Benign liver tumor. Zakim and Boyer's Hepatology text book. Fifth edition:2006:1147-1167.
2. Regev A, Rajender Reddy K. Diagnosis and management of cystic lesions of the liver. Topic from Uptodate.
3. Paterson A.C, Cooper K. Tumours and tumour-like lesions of the hepatic parenchyma. Current diagnostic pathology 2005;11:19-33.
4. Forner A, Rodríguez de Lope C. Manejo del paciente con masa hepática detectada incidentalmente. Gastroenterol Hepatol 2009;8:327-332.
5. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: Current concepts and insights. Hepatology 2003;37:961-969.
6. Yong Eun C, Sun Young C, et al. Varying Appearances of Cholangiocarcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics 2009; 29:683-700.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-1236.
8. Takayama T, Makuuchi S, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. Hepatology. 1998;28:1241-6.
9. Allende DS, Yerian L. Immunohistochemical markers in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Pathol Case Rev 2009;14:40-46.
10. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, Kato H, Tsuge U, Hirose Y, Kim MJ, Moriyama N. Imaging liver metastasis: Review and update. EJR 2006;58:217-228.

	Hígado cirrótico	Hígado no cirrótico
Lesión maligna	HCC Colangiocarcinoma Nódulo displásico de alto grado Linfoma Metástasis	Metástasis HCC bien diferenciado HCC fibrolamelar Colangiocarcinoma Hemangio-endotelioma Linfoma Melanoma Tumor neuroendocrino Sarcoma
Lesión benigna	Nódulo displásico de bajo grado Hígado graso "focal" Hemangioma Adenoma hepático	Hemangioma HNF Adenoma hepático HNR Hígado grado Adenoma biliar

Tabla 1. Tumores sólidos hepáticos más frecuentes. *HNF* = Hiperplasia nodular focal; *HNR* = Hiperplasia nodular regenerativa.

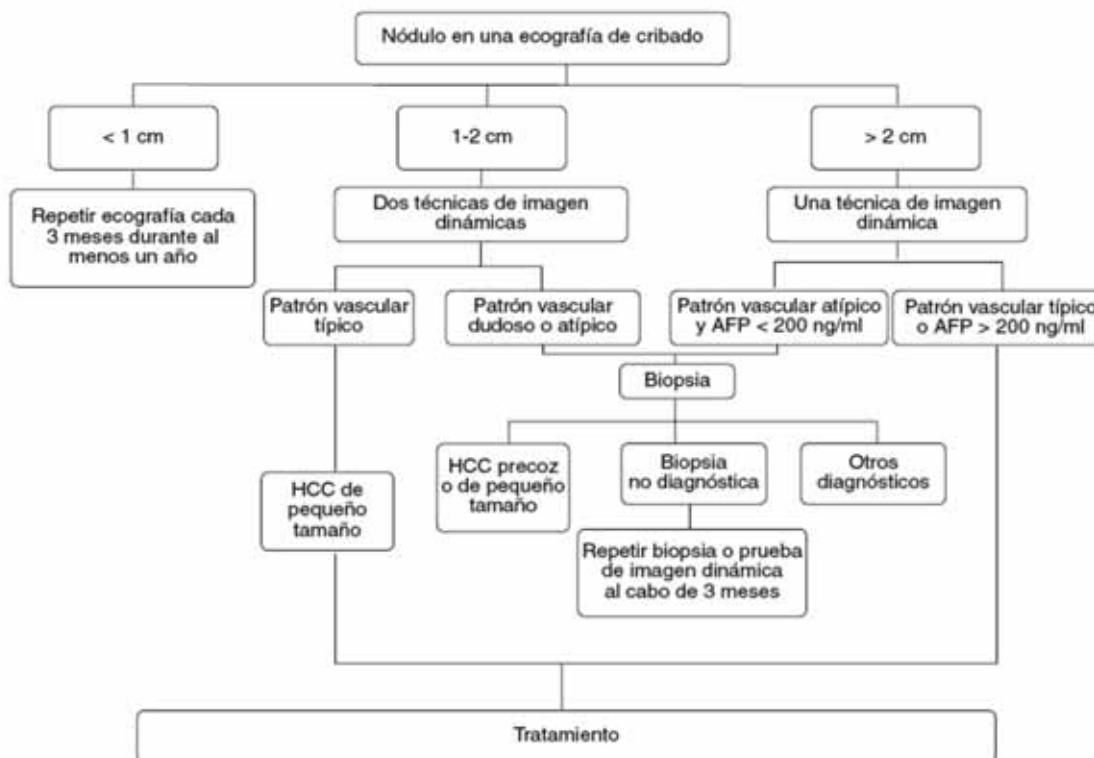


Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante detección de nódulo hepático en hígado cirrótico.

## TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

*Bruno Sangro Gómez-Acebo*

*Unidad de Hepatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Pamplona*

El tratamiento del HCC es probablemente una de las áreas más complejas y debatidas de la Hepatología, fundamentalmente por dos motivos: la variedad de procedimientos terapéuticos disponibles y la escasa base científica para el empleo de muchas de ellas. Además, en comparación con otros tumores frecuentes como la mama, el pulmón o el colon, el debate es tanto mayor cuanto más precoz es el estadio tumoral. Por todo ello, y esta es una de las principales conclusiones a la que recientemente llegó un panel de expertos de diversas disciplinas convocado por la AEEH, el tratamiento de los pacientes con HCC, en cualquier estadio evolutivo, se debe llevar a cabo en grupos multidisciplinares asentados en centros de referencia en los que participen todas las especialidades involucradas: hepatología/gastroenterología, radiología diagnóstica e intervencionista, cirugía, anatomía patológica y oncología médica (cita consenso).

El HCC es un tumor relativamente frecuente en el sur de Europa con una incidencia de 5-10 casos/100.000 habitantes y año. Asentando habitualmente sobre una hepatopatía crónica de origen alcohólico o viral, el riesgo de HCC varía según el grado de afectación hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa y hasta un 3-7% anual en el paciente cirrótico. Por ello, los pacientes cirróticos deben participar en programas de cribado mediante ecografía abdominal realizada cada 6 meses por personal experto. En el paciente cirrótico en programa de cribaje, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de HCC si un nódulo muestra una intensa captación de contraste en fase arterial seguida de lavado precoz en fase portal o venosa en una técnica de imagen dinámica (ecografía, RM o TC con contraste). Si el tamaño del nódulo está entre 1 y 2 cm, este patrón vascular específico debe confirmarse en dos pruebas de imagen con el fin de evitar falsos diagnósticos. Estos criterios no sirven para el diagnóstico de nódulos menores de 1 cm o en pacientes no cirróticos. En estos casos o en caso de duda, se debe confirmar el diagnóstico mediante biopsia teniendo en cuenta que una biopsia negativa, no descarta definitivamente el diagnóstico de HCC.

A pesar del establecimiento de programas de cribaje de pacientes cirróticos, de los notables avances habidos en la selección de los pacientes quirúrgicos y en el desarrollo de técnicas de tratamiento percutáneo, solo un 30% de los pacientes es diagnosticada en estadios en los que estos tratamientos de intención curativa son aplicables.

Desde el mismo momento de la sospecha diagnóstica surge la necesidad de disponer de ideas claras sobre la actitud terapéutica más adecuada. Sin embargo y a pesar de los avances notables en el tratamiento de esta enfermedad, las ideas no siempre pueden ser claras. A ello contribuyen lo dispar de la evolución natural de unos y otros pacientes, la multiplicidad de alternativas terapéuticas y, sobre todo, la falta en muchos casos de pruebas concluyentes sobre la superioridad de un tratamiento frente a otro en una situación dada. Con la intención de aclarar conceptos, vamos a desgarnar primero las características y resultados de las diferentes opciones terapéuticas para después delimitar actitudes aconsejables en las situaciones clínicas más frecuentes.

### RESECCION

La resección hepática se ha considerado tradicionalmente el tratamiento más deseable para un paciente con HCC. Los resultados de las series quirúrgicas suelen variar según el origen geográfico, de forma que los resultados de las series orientales tienden a ser mejores que los generados en países occidentales. En cualquier caso, tan sólo un 5-10% de los pacientes con HCC son sometidos a resección hepática y eso en centros de referencia. La mortalidad en centros con experiencia debe ser inferior al 2%, y tanto la mortalidad como la morbilidad dependen de la experiencia del equipo quirúrgico y de la adecuada selección de los pacientes. Con respecto a los resultados (tabla 1), la supervivencia a 5 años está entre el 30 y el 40 % en la mayoría de las series amplias aunque la recidiva es muy frecuente a largo plazo (30-80%). Los principales factores que determinan la recidiva son la invasión vascular, la presencia de lesiones satélite, la ausencia de cápsula y la actividad inflamatoria del hígado remanente. Los factores más importantes que determinan un peor pronóstico vital son la invasión vascular, la mala función hepatocelular y la existencia de hipertensión portal clínicamente relevante. En muchos casos, la recidiva tardía son auténticos tumores de novo. De hecho, un reciente estudio de perfiles de expresión génica en pacientes reseccionados ha identificado una firma genética en el tejido no tumoral capaz de predecir el riesgo de recidiva.

Desde el punto de vista práctico, y como ocurre en general en cualquier cirugía hepática oncológica, la indicación de la resección quirúrgica depende de la cantidad y calidad del hígado remanente. Aunque algunas guías recomiendan limitar la indicación a los pacientes con tumores únicos de hasta 5 cm, existe numerosa evidencia en la literatura de que este límite es excesivamente estricto. De hecho, en una serie multicéntrica de 300 pacientes con HCC de más de 10 cm, la supervivencia a 5 años fue del 27%. Otra cosa bien distinta es la función hepática. La resección puede considerarse de entrada en el paciente Child-Pugh A sin

hipertensión portal aparente clínica, radiológica o endoscópica, y con un tumor que pueda researse con una hepatectomía económica. En el lado opuesto, debe descartarse siempre en los pacientes con estadio C de Child-Pugh o con hipertensión portal severa. Su papel en aquellos pacientes en situaciones intermedias (Child B con cirrosis compensada y susceptibles de resección económica) es más difícil de establecer, pero resulta evidente que los resultados obtenidos en centros de referencia hacen de la resección una posibilidad razonable en estos pacientes. En los últimos años, la embolización de la rama portal de los segmentos que van a ser reseados, que favorece la hipertrofia de los segmentos remanentes, se ha empleado con éxito para posibilitar una resección segura, tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos. Algunos tratamientos adyuvantes como la radiación intrahepática, la inmunoterapia o los retinoides han demostrado en ensayos randomizados a pequeña escala capacidad para prevenir la recurrencia. Pero la evidencia científica es aún limitada para aconsejar su uso indiscriminado.

## **TRASPLANTE HEPATICO**

La experiencia inicial en el trasplante hepático de pacientes con HCC reveló que los resultados eran malos cuando se trataban pacientes con enfermedad avanzada, no resoluble con otros métodos, pero no cuando los tumores eran un hallazgo incidental. En la última década ha quedado claro que, cuando la elección del paciente es adecuada, el trasplante ofrece la mejor supervivencia a largo plazo (tabla 1), lo que no extraña en tanto en cuanto elimina radicalmente el tumor y las frecuentes micrometástasis intrahepáticas, suprime el riesgo de neocarcinogénesis e impide las complicaciones de la cirrosis subyacente. Los principales factores que determinan el riesgo de recidiva tras el trasplante son la invasión vascular, el tamaño del tumor, el número de nódulos y el grado de diferenciación. Por ello, los criterios actualmente más extendidos limitan la indicación para los pacientes con tumor único de 5 cm o menos, o bien aquellos con hasta tres nódulos de no más de 3 cm, y en cualquier caso sin invasión vascular o afectación extrahepática. En estas condiciones, la supervivencia de los pacientes con cirrosis no difiere según que tengan HCC o no lo tengan. El HCC viene suponiendo el 15% de todas las indicaciones de trasplante en España. En los últimos años, distintos centros han publicado su experiencia favorable empleando criterios ligeramente más laxos que los antedichos. La heterogeneidad de dichos criterios expandidos y el carácter retrospectivo de las series hace que aún no se pueda efectuar una recomendación general sobre cuál es el límite idóneo. La regla de "hasta 7", resultado del análisis más extenso realizado hasta la fecha por un grupo internacional con más de 1500 pacientes, que sitúa el límite de la indicación en aquellos pacientes en los que la suma del número de tumores y el diámetro de la lesión mayor no es superior a 7, supone probablemente la aproximación más rigurosa.

## **ABLACION PERCUTANEA**

Uno de los avances importantes en el tratamiento del HCC ha sido el desarrollo de diversos procedimientos para la destrucción de tumores utilizando métodos físicos o químicos aplicados con mayor o menor sencillez por vía percutánea (tabla 1). El más extendido de todos en la década pasada fue la inyección de sustancias con capacidad necrotizante como el alcohol absoluto. Las complicaciones serias de esta técnica son raras y los resultados en términos de erradicación del tumor dependen del tamaño de la lesión de forma que se consigue en el 100% de los tumores de 2 cm o menos y en porcentajes menores de los tumores mayores. Una alternativa a la inyección de etanol que se ha impuesto en los últimos años es la destrucción del tumor mediante la aplicación de calor generado por radiofrecuencia. Se puede lograr la necrosis total en lesiones de hasta 5 cm, aunque la eficacia cercana al 100% se obtiene en los tumores de hasta 3 cm. Su principal limitación es la contraindicación en lesiones adyacentes a vasos sanguíneos o a la vía biliar. Recientemente, un metaanálisis con más de 600 pacientes ha demostrado que la supervivencia a 3 años es superior con radiofrecuencia que con inyección de alcohol, por lo que debe preferirse esta técnica cuando sea posible. Estudios randomizados han demostrado que, aunque la tasa de recurrencias es mayor, la supervivencia es similar a la obtenida tras la resección en pacientes seleccionados con tumores muy pequeños.

## **PROCEDIMIENTOS TRANSARTERIALES**

Las distintas variantes del procedimiento de embolización arterial se basan en dos características de la mayoría de los nódulos de HCC: su vascularización preferentemente arterial y su capacidad para retener el contraste oleoso Lipiodol, que ha generado la idea de que la mezcla con fármacos antineoplásicos puede permitir incrementar la disponibilidad de éstos en el tumor. Las variaciones en la técnica (cateterización superselectiva de una arteria nutricia o de la hepática común), en el agente embolizante (polvo o esponja de gelatina, polivinilalcohol, embosferas, coils metálicos), en el fármaco antineoplásico, o en la frecuencia de repetición del tratamiento hace de la embolización arterial un procedimiento no estandarizado. Aun cuando su efecto antitumoral es indudable y reconocido de antiguo, sólo recientemente un análisis sistemático de los ensayos randomizados ha confirmado su eficacia en términos de mejoría de la supervivencia de los pacientes (tabla 2). Aun así, la respuesta a la embolización arterial es muy dispar y debe considerarse sólo en los pacientes con buena función hepática y suficiente flujo portal y sin ascitis, y debe realizarse de la forma más selectiva posible.

Recientemente se han desarrollado partículas embolizantes que pueden alojar líquido en su interior y servir, por tanto, de vehículo de sustancias hidrosolubles como la adriamicina. Sin embargo, en un ensayo randomizado el empleo de estas partículas no ha mejorado la supervivencia con respecto a una quimioembolización convencional.

## RADIOTERAPIA

La irradiación externa de los tumores hepáticos se desechó tan pronto como se pudo comprobar la baja tolerancia del tejido hepático sano a la radiación. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas de control espacial de la irradiación ha permitido demostrar que el HCC es radiosensible. El problema es cómo tratar selectivamente cuando el hígado alberga múltiples lesiones. El empleo con cierto éxito de una irradiación hepática relativamente poco selectiva como la inyección intraarterial hepática de Lipiodol que contiene  $^{131}\text{I}$  sentó la prueba de concepto de la idea terapéutica y el desarrollo de la tecnología de microesferas biocompatibles ha permitido contar con una herramienta adecuada.

La radioembolización consiste en la inyección intraarterial de microesferas que se cargan de itrio-90, un isótopo emisor beta cuya radiación tiene una penetrancia media en los tejidos de solo 2.5 mm. En el tratamiento del hepatocarcinoma no existen estudios que incluyan un grupo control no tratado o que recibiera microesferas no activas. Sin embargo, los resultados publicados de más de un centenar de pacientes tratados en las series más extensas son alentadores (tabla 2): respuesta bioquímica en más del 90% de los pacientes, remisiones radiológicas parciales en más un 30-40%, y control de la enfermedad (entendido como estabilización o remisión) en la práctica totalidad durante periodos a veces estimables. Es una técnica que puede aplicarse a pacientes con trombosis portal siempre que tengan buena función hepática, un subgrupo en el que hasta la fecha estaba contraindicado el tratamiento locoregional.

## TRATAMIENTOS SISTEMICOS

El hepatocarcinoma es un tumor muy poco quimiosensible. Las tasas de respuesta objetiva utilizando fármacos tradicionales, como la adriamicina o el cisplatino, son muy bajas y ensayos randomizados no han mostrado generalmente efecto antitumoral relevante (tabla 2). Como en otras áreas de la oncología en las que la quimioterapia tradicional fracasó en prolongar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, en la última década diversos "agentes dirigidos" o agentes biológicos han sido probados en el tratamiento del HCC. Estos términos definen a aquellos fármacos que no pretenden eliminar indiscriminadamente las células que se dividen, sino que pretenden modificar un aspecto específico de la biología de una célula maligna, generalmente una alteración funcional presente en la célula cancerosa y no en las células sanas. Uno de estos agentes es sorafenib, una molécula pequeña que sobre las células tumorales ejerce un efecto antiproliferativo (inhibiendo la vía de señalización intracelular de la RAF-kinasa) y sobre las células de los vasos tumorales ejerce un efecto antiangiogénico (bloqueando las señales procedentes de los receptores de VEGF y PDGF). Sorafenib ha demostrado tener un perfil de seguridad bueno, de forma que los efectos secundarios más frecuentes como el síndrome mano-pie, la astenia y la diarrea (que aparecen en un 30-40% de los pacientes) son severos en menos del 10% de los casos. Y ha demostrado en dos ensayos clínicos randomizados a gran escala, que prolonga la supervivencia de los pacientes con HCC avanzado y Child A de manera significativa (aproximadamente un 40%). Esto ha supuesto un cambio radical en el tratamiento del HCC por varios motivos, pero fundamentalmente por dos: ha introducido por vez primera un agente sistémico eficaz y supone la demostración de que la acción de los agentes biológicos deben ser investigada en esta enfermedad. De hecho, otros inhibidores de acción múltiple como sunitinib o brivanib se encuentran en distintos estadios de investigación clínica.

Ninguna evidencia

## COROLARIO

Con esta variedad de elementos terapéuticos no es raro que puedan surgir dudas a la hora de elegir el mejor tratamiento para cada paciente concreto. Para esta tarea se debe tener siempre en cuenta que el pronóstico depende de la evolución de la enfermedad de base tanto como de la respuesta del tumor al tratamiento. Las guías de tratamiento occidentales, incluida la de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, ofrecen orientaciones terapéuticas para los diferentes estadios, utilizando preferentemente la clasificación BCLC. Pero es importante entender que ningún algoritmo puede suplir al correcto juicio clínico en el tratamiento de un paciente concreto. En la tabla 3 se resumen las herramientas terapéuticas disponibles, sus poblaciones diana y los niveles de evidencia de su eficacia en dicha población. Para el paciente no cirrótico, la resección debe considerarse el tratamiento ideal y, en los casos inicialmente no resecables, cabe intentar cualquier procedimiento que la posibilite desde el tratamiento del tumor hasta la embolización portal. Cuando de ninguna forma resulta posible, es razonable intentar la paliación mediante terapias locoregionales si la enfermedad es limitada y recurrir al sorafenib cuando la enfermedad es diseminada. En el paciente cirrótico, por el contrario, el primer pensamiento debe dirigirse al trasplante y por ello la consulta al centro de trasplante debe ser inmediata. Si el paciente no cumple los criterios establecidos en cada centro y la enfermedad está en un estadio precoz, la valoración de resección o ablación percutánea debe hacerse teniendo en cuenta el balance riesgo-beneficio individual, y siempre contando con la experiencia de los respectivos equipos. Si el tumor no es precoz, y siempre que la cirrosis no esté descompensada, el tratamiento locoregional es el preferible en estadios intermedios y el sorafenib en estadios avanzados. Los pacientes con cirrosis descompensada deben recibir el mejor tratamiento de soporte.

Tabla 1. Resultados del tratamiento radical del HCC

Tratamiento	Autor, año	n	REC (%)	Supervivencia		
				3 años (%)	5 años (%)	
Trasplante cadavérico	Mazzaferro (1996) CM	48	8.0		75 <sup>1</sup>	
	Jonas (2001) CM	120	16.0		71	
	Figueras (2001)	307	21.0		63	
	Yao (2001) CE	70	11.4		75	
Trasplante de Donante Vivo	Todo (2007) CM	137	1.4	79		
		CE	172	22.2		60
	Hwang (2005) CM	173	NS		88	
		CE	64	NS	60	
	Kwon (2007) CE	139	NS		80	
	Sugawara (2007) CE	78	10.0		75	
Resección	Ercolani (2003)	224	54.4		42	
	Sim (2003)	81	NS	59		
	Belghiti (2003)	328	NS		37	
	Bartlett (2007)	53	47.0		43	
	Nuzzo (2007)	248	46.0		24	
Ablación percutánea	Shiina (2005) RF	114	NA	81		
	Brunello (2008) RF	70	NA	63		
	Shiina (2005) IPE	114	NA	67		
	Lin (2004) IPE	105	NA	48		

REC: tasa de recurrencia. CM: Criterios de Milan. CE: Criterios Expandidos.

<sup>1</sup> Supervivencia a 4 años. RF: radiofrecuencia. IPE: inyección percutánea de etanol



Tabla 2. Resultados del tratamiento paliativo del HCC

Tratamiento	Autor, año	n	TR (%)	Supervivencia	
				Mediana (meses)	1 año (%)
<b>Tratamientos locoregionales</b>					
TACE	Llovet (2002)	40	--	28.7	82%
	Lo (2002)	40	39%	15.0	57%
	Takayasu (2006)	8510	-	34.0	82%
TAE	Llovet (2002)	37	--	25.3	75%
	Osuga (2008)	59	14%	30.0	100%
	Marelli (2009)	43	--	20.5	63%
Y <sup>90</sup> -RE	Salem (2008)	71	42%	15.5	58%
	Sangro (2009)	252	--	14.5	64%
	D'Avola (2009)	35	--	16.0	67%
<sup>131</sup> I-Lipiodol	Marelli (2009)	50		20.8	86%
RTE	Tse (2008)	31	--	11.7	49%
<b>Tratamientos sistémicos</b>					
Sorafenib	Llovet (2008)	297	2%	10.7	44%
Bevacizumab	Siegel (2008)	46	13%	12.4	53%
PIAF	Yeo (2005)	94	20.9%	8.6	39%
ADM	Yeo (2005)	94	10.5%	6.8	30%
ADM+CDDP	Lee (2004)	42	18.9%	7.3	20%
GEMOX-B	Zhu (2006)	33	20%	9.6	33%

TACE: quimioembolización arterial. TAE: embolización arterial. Y90-RE: radioembolización con microesferas de Ytrio<sup>90</sup>. <sup>131</sup>I-Lipiodol: inyección intraarterial de Lipiodol radiactivo. RTE: radioterapia externa. PIAF: cisplatino + interferon-alfa + adriamicina + 5-fluorouracilo. ADM: adriamicina. CDDP: cisplatino. GEMOX-B: gemcitabina + oxaliplatin + bevacizumab. TR: tasa de respuestas.

Tabla 3. Procedimientos terapéuticos en el HCC

Procedimiento	Nivel de evidencia	Población diana	
		Características del tumor	Función hepática e hipertensión portal
Transplante	3iiA	Criterios variables * No IV ni EH	Indiferente
Resección	3iiA	No IV ni EH	No cirróticos Child A o B compensada
Ablación percutánea	3iiA	Tumores de < 2-5 cm No IV ni EH	Child A o B compensada
Embolización arterial	1iiA	Tumores tratables de forma selectiva Tratamiento radical inviabile No IV ni EH	Child A o B compensada
Radioembolización	3iiDiii	Tratamiento radical inviabile No EH	Child A o B compensada
Sorafenib	1iiA	No resecables	Child A o B compensada

\* Los criterios de Milan, seguidos en la mayoría de los centros, consisten en 1 tumor único de hasta 5 cm o hasta 3 nódulos de < 3 cm; IV: invasión vascular. EH: enfermedad extrahepática. Clasificación de la evidencia científica adaptada de NCI ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)): Diseño del estudio: Ensayo clínico randomizado, meta-análisis =1 (Doble ciego: 1i, No ciego: 1ii). Ensayo clínico controlado no randomizado =2. Serie de casos =3 (Poblacionales: 3i, No poblacionales, consecutivos: 3ii, No poblacionales, no consecutivos: 3iii). Objetivo: Supervivencia (A), Mortalidad específica de la causa (B), Calidad de vida (C). Datos subrogados (D): Supervivencia libre de enfermedad (Di), Supervivencia libre de progresión (Dii), Respuesta tumoral (Diii).

**REFERENCIAS**

Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis.

Mazzaferro V et al for the Metroticket Investigator Study Group.  
Lancet Oncol 2009; 10:35-43

Li\_Hlt242336895v\_Hlt242336895er re\_Hlt242336897s\_Hlt242336897ection for hepatocellular carcinoma.

Bryant R, Laurent A, Tayar C, van Nhieu JT, Luciani A, Cherqui D.  
Surg Oncol Clin N Am 2008; 17:607-33.

The evolving role of radiation therapy in hepatocellular carcinoma.

Dawson LA.  
Cancer Radiother. 2008 Mar;12(2):96-101. Epub 2008 Mar 4. Review.

Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more \_Hlt242337192e\_Hlt242337192ffective? A systematic review of cohort and randomized studies.

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK.  
Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30:6-25.

Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres.

Sangro B, Bilbao JI, Iñarrairaegui M, Rodriguez M, Garrastachu P, Martinez-Cuesta A.  
Dig Dis 2009; 27:164-9.

Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma.

Llovet JM, Bruix J.  
Hepatology 2008; 48:1312-27.

## INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y MANEJO DEL PACIENTE EN LISTA DE ESPERA

*JM. Ángel Rey, A. Poyato, C. Llamaza, P. Barrera, E. Fraga, G. Costán, P. López Cillero, M. de la Mata*  
*Sección de Hepatología. Unidad Clínica de Aparato Digestivo*  
*Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba*  
*CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas*

### INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

La indicación de trasplante hepático más frecuente en nuestro país es la insuficiencia hepatocelular derivada de una cirrosis hepática descompensada, siendo la etiología más común la infección por el virus de la hepatitis C, seguida del consumo abusivo de alcohol. La segunda causa de trasplante hepático, por orden de frecuencia, es el carcinoma hepatocelular. Otras indicaciones menos habituales de trasplante son las hepatopatías colestásicas crónicas, el fallo hepático fulminante y las hepatopatías metabólicas. En general, se recomienda realizar el trasplante hepático en aquellos pacientes en los que se prevea una supervivencia al año sin trasplante inferior o igual al 80-90%, independientemente de la etiología.

Existen dos modelos generales para predecir la supervivencia de los pacientes con hepatopatía crónica terminal: la clasificación de Child-Pugh y el sistema MELD. Una puntuación de Child-Pugh superior a 7 o un índice MELD superior a 15 indican la necesidad de trasplante. Sin embargo, existen complicaciones no bien calibradas por estos modelos en las que se debe valorar el trasplante hepático, bien porque produzcan un grave deterioro en la calidad de vida del paciente, como el prurito intratable, o porque disminuyan drásticamente la supervivencia a largo plazo, como la ascitis refractaria, la encefalopatía hepática, la hemorragia digestiva recurrente por hipertensión portal, el síndrome hepatorenal, la peritonitis bacteriana espontánea o el carcinoma hepatocelular.

### INDICACIONES COMUNES

#### **Cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC)**

Es la indicación más frecuente de trasplante hepático en España (30-40%)<sup>1</sup>. Hasta el 20% de los pacientes infectados por el VHC progresan a cirrosis en un período de 20 años. Anualmente, un 4% sufrirán alguna descompensación, mientras que entre el 1% y el 4% desarrollarán un hepatocarcinoma<sup>2</sup>. En pacientes con replicación viral activa antes del trasplante la reinfección del injerto es universal, a diferencia de aquellos con carga viral indetectable pretrasplante, en los que disminuye la posibilidad de recurrencia a un 20%<sup>3</sup>. Por esta razón, es muy importante intentar conseguir el aclaramiento del virus antes del trasplante en aquellos pacientes capaces de tolerar el tratamiento. En pacientes con hepatitis crónica por VHC sin cirrosis la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) oscila entre 40% y 80% dependiendo del genotipo; sin embargo, en los pacientes con cirrosis hepática compensada la tasa de RVS es un 10% menor que en los pacientes sin fibrosis significativa. La consecución del objetivo terapéutico significa eliminar el riesgo de progresión de la fibrosis y de insuficiencia hepática, así como una disminución significativa en la posibilidad de desarrollar hepatocarcinoma. Desgraciadamente, los pacientes con cirrosis hepática descompensada tienen una peor tolerancia al tratamiento antiviral, por lo que la tasa de RVS desciende al 13% para el genotipo 1 y al 50% para los genotipos 2 y 3. En un intento de aminorar los efectos adversos, en estos pacientes se puede realizar un tratamiento con dosis escalonadas de interferón pegilado y ribavirina, prestando especial cuidado a la monitorización de las citopenias<sup>1</sup>. En general, la progresión de la hepatitis crónica por VHC tras el trasplante hepático es más rápida que en los pacientes no trasplantados. El 1-10% de los pacientes sufrirá una hepatitis colestásica fibrosante, que suele conllevar la pérdida del injerto. En el resto, entre el 20 y el 40% desarrollarán cirrosis en 5 años, con una tasa de descompensación del 40% al año<sup>2</sup>. Esta progresión más rápida determina que la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados con VHC sea inferior a la de los trasplantados por otra indicación.

#### **Cirrosis etílica**

Es la segunda indicación por orden de frecuencia (12%). Todos los pacientes con enfermedad hepática etílica que son considerados para trasplante hepático deben abandonar el consumo de alcohol. Aunque no existe evidencia científica para establecer un periodo mínimo obligatorio de abstinencia antes del trasplante, la mayoría de los centros exigen un mínimo de 6 meses antes de que un paciente pueda ser incluido en lista de espera. Con este lapso de tiempo se pretende disminuir la tasa de recurrencia etílica y valorar si es posible que la función hepática mejore, incluso hasta el punto de no ser necesario el trasplante<sup>2</sup>. Los pacientes con cirrosis hepática inducida por alcohol, adecuadamente seleccionados, tienen una supervivencia postrasplante excelente (más del 70% a los 5 años)<sup>1</sup>. Actualmente, la mayoría de los programas de trasplante no aceptan la indicación de trasplante en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave<sup>1</sup>, cuya evolución postrasplante se ve ensombrecida por una mayor morbimortalidad, relacionada con episodios de sepsis y fallo multiorgánico.

#### **Cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB)**

Supone alrededor del 5-10% de las indicaciones de trasplante hepático y está en descenso gracias a la generalización de las campañas de vacunación universal y al desarrollo de mejores fármacos para el control de la infección viral<sup>2</sup>. En ausencia de medidas profilácticas la reinfección del injerto es universal y más grave que la producida por el VHC<sup>1</sup>. Por esa razón, durante la década de los 80 la mayoría de los

centros desestimaron la realización de trasplantes en pacientes con esta indicación. Posteriormente, la introducción de la gammaglobulina hiperinmune anti hepatitis B (GGHB) en el periodo postrasplante permitió reducir la tasa de recurrencia a un 20%. Actualmente, la combinación de GGHB con análogos de nucleósidos/nucleótidos reduce la tasa de recurrencia a cifras cercanas al 5%. El riesgo de reinfección del injerto está relacionado con el estado de replicación del VHB antes del trasplante. El tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos antes del trasplante logra negativizar el ADN del VHB en la mayoría de los casos<sup>1</sup>. Por ello es aconsejable tratar a los pacientes en espera de trasplante, para disminuir la carga viral y así reducir significativamente la posibilidad de recurrencia de la infección en el periodo postrasplante<sup>2</sup>.

### Hepatopatías colestásicas crónicas

Constituyen el 5% de las indicaciones de trasplante hepático. La supervivencia postrasplante es excelente, situándose en torno al 80-90% a los 5 años.

En la cirrosis biliar primaria (CBP) se recomienda considerar el trasplante hepático cuando el nivel de bilirrubina supera los 6 mg/dl y cuando existe prurito intratable, astenia invalidante u osteopenia grave<sup>1</sup>. Si se diagnostica precozmente, el ácido ursodesoxicólico retrasa la progresión de la enfermedad pero parece ser inefectivo una vez que se ha desarrollado fibrosis<sup>2</sup>. La tasa de recurrencia postrasplante de la CBP es del 35% a los 10 años, aunque su impacto clínico es escaso<sup>1</sup>.

Las indicaciones de trasplante en la colangitis esclerosante primaria (CEP) son similares a las de la CBP, a las que se suman las colangitis de repetición, la osteodistrofia y la malnutrición<sup>1</sup>. En el caso de la CEP se debe excluir la presencia de colangiocarcinoma durante la evaluación, así como la existencia de cáncer colorrectal, mediante colonoscopia, en aquellos pacientes que asocien colitis ulcerosa. La tasa de recurrencia de la CEP en el injerto puede alcanzar el 50% a los 5 años.

La cirrosis biliar secundaria es causada en la mayoría de los casos por un procedimiento quirúrgico previo. Otras causas posibles son litiasis, neoplasia, quistes o parásitos.

### Hepatitis autoinmune

Solo supone el 2% de las indicaciones. Los resultados tras el trasplante hepático son muy buenos, con una supervivencia que puede alcanzar el 90% a los 10 años, a pesar de la alta tasa de recurrencia en el injerto, que puede llegar hasta el 50% a los 5 años<sup>1</sup>.

### Insuficiencia hepática aguda grave

El 3% de los trasplantes hepáticos realizados en España se deben a esta indicación. La hepatotoxicidad por paracetamol es la causa más frecuente en EEUU y Reino Unido. En nuestro medio son más frecuentes los casos secundarios a virus de la hepatitis y a reacciones idiosincrásicas a otros fármacos. Con menor frecuencia esta entidad está causada por enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, etc. El fallo hepático fulminante (FHF) se caracteriza por el rápido desarrollo de coagulopatía grave y encefalopatía en un paciente sin enfermedad hepática conocida. La mortalidad por FHF alcanza el 80% sin el trasplante, debido fundamentalmente a edema cerebral, sepsis o hipoglucemias<sup>1</sup>. Todo paciente con hepatitis aguda y descenso de la actividad de protrombina por debajo del 50% debe ser remitido a un centro hospitalario con unidad de trasplante hepático<sup>1</sup>. Es importante valorar precozmente la probabilidad de recuperación del paciente sin trasplante hepático. Los criterios más usados para decidir la indicación del trasplante son los del King's College y los de Clichy (tablas 1 y 2). También se ha usado el índice MELD para predecir la mortalidad en pacientes con FHF no inducido por paracetamol<sup>2</sup>. En la práctica clínica debería indicarse el trasplante en aquellos pacientes con encefalopatía hepática grado III-IV<sup>1</sup>.

### Hepatopatías metabólicas

Los trastornos metabólicos que pueden producir hepatopatía crónica descompensada en adultos son la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson, el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina y otras menos frecuentes. Las enfermedades metabólicas son responsables del 2% de los trasplantes hepáticos.

Hemocromatosis hereditaria. Los resultados tras el trasplante son malos, con una tasa de supervivencia al año y a los 5 años del 64% y el 34%, respectivamente. La causa más común de muerte postrasplante es la sepsis seguida de las complicaciones cardiológicas por miocardiopatía<sup>2</sup>. Estas causas explican que la supervivencia sea menor a la observada en otras indicaciones de trasplante. Se recomienda reanudar las flebotomías tras el trasplante, ya que persiste el trastorno de la absorción de hierro en el enterocito<sup>1</sup>.

Enfermedad de Wilson. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se produce por un transporte anormal del cobre, lo que da como resultado la acumulación intrahepática de este elemento y el consiguiente daño hepático progresivo. La supervivencia a largo plazo tras el trasplante es excelente, aunque es menor en pacientes con manifestaciones neurológicas<sup>1</sup>.

Déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina. Entre los pacientes con fenotipo PiZZ solo el 10% desarrollan enfermedad hepática grave con cirrosis. El estado heterocigótico puede predisponer a una progresión más rápida de otras formas de hepatopatía<sup>2</sup>.

### Tumores hepáticos

Carcinoma hepatocelular (CHC). Supone alrededor del 14 % de los trasplantes realizados en España, la mayoría atribuibles a la

infección por VHC<sup>1</sup>, y es una de las indicaciones que está aumentando en los últimos años. El trasplante está restringido a aquellos pacientes que tienen un tumor limitado, lo que se define por los criterios de Milán y por la ausencia de invasión vascular y a distancia. De acuerdo con estos criterios, se aceptan para trasplante hepático los pacientes con un tumor único de hasta 5 cm, y aquellos con un máximo de 3 tumores que no superen los 3 cm en ningún de ellos<sup>1</sup>. El resultado de esta política es una mayor probabilidad de alcanzar el trasplante antes de que se produzca progresión tumoral, sin que disminuya la supervivencia postrasplante<sup>2</sup>. La supervivencia a los 5 años es del 75 % si se cumplen estrictamente los criterios de Milán. Se ha propuesto reducir el tamaño tumoral mediante ablación por radiofrecuencia o quimioembolización transarterial, pero no se conoce si con estas actuaciones también se reduce la probabilidad de recidiva postrasplante<sup>2</sup>.

Colangiocarcinoma. Es una neoplasia maligna con muy mal pronóstico. La mayoría de los casos se asocian a CEP. Los resultados del trasplante hepático han sido muy decepcionantes debido a su recurrencia precoz, en el 50% de los pacientes, y la pobre supervivencia, 23% a los 5 años<sup>2</sup>.

## INDICACIONES INUSUALES

Síndrome de Budd-Chiari (SBC). El trasplante hepático está indicado en el SBC agudo que produce un FHF pero también en los pacientes que progresan rápidamente a cirrosis descompensada y no responden a técnicas de repermeabilización radiológicas o quirúrgicas<sup>1</sup>.

Polineuropatía amiloidótica familiar o enfermedad de Corino-Andrade. Se produce por depósitos de amiloide extracelulares. El origen es una mutación autosómica dominante que condiciona un cambio en la proteína transtirretina, la cual se produce fundamentalmente en el hígado. Se debe indicar el trasplante lo más precozmente posible, antes de que se desarrolle malnutrición, afectación cardíaca o neurológica<sup>2</sup>.

Poliquistosis hepática. Cuando la poliquistosis es bilateral y produce síntomas compresivos importantes o hipertensión portal puede estar indicado el trasplante<sup>1</sup>.

Hiperoxaluria primaria. Es una enfermedad autosómica recesiva que causa acumulación de oxalato en múltiples órganos<sup>1</sup>.

## RETRASPLANTE HEPÁTICO

La supervivencia tras el trasplante hepático ha aumentado mucho con el paso de los años debido a mejores cuidados en el periodo pretrasplante, a la mejoría de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, y la aparición fármacos inmunosupresores más efectivos. Pese a ello, en ocasiones se producen disfunciones graves y progresivas del injerto hepático que, en ocasiones, requieren considerar la necesidad del retrasplante. Entre las causas de pérdida precoz del injerto destacan la no función primaria y la trombosis de la arteria hepática, causantes del 70% de los casos. Las pérdidas tardías se deben a recurrencia de la enfermedad hepática primaria o a rechazo crónico. Las enfermedades hepáticas con riesgo de recurrencia son la hepatitis viral B y C, la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, siendo más frecuente la recidiva viral C. La supervivencia tras el retrasplante es inferior a la del primer injerto, con supervivencia a los 5 años en torno al 50%<sup>2</sup>.

## INDICACIONES EN NIÑOS

Atresia biliar. Es la indicación más común de trasplante hepático en niños y constituye el 41% de los casos. Anteriormente, la atresia biliar era, casi siempre, fatal sin un trasplante precoz. Actualmente, la mayoría de los pacientes se someten a una portoenterostomía de Kasai, con la que se restaura el flujo biliar desde el hígado y se puede retrasar la necesidad de trasplante hepático durante muchos años. La supervivencia tras el trasplante hepático es mayor del 80% al año<sup>2</sup>.

Enfermedades colestásicas de origen genético. Son, fundamentalmente, el síndrome de Alagille y la colangitis esclerosante; y constituyen la segunda indicación más común de trasplante en niños<sup>2</sup>.

Hepatoblastoma. La curación del hepatoblastoma requiere la exéresis quirúrgica de la masa tumoral, pero en el 10-20% de los niños no es posible la resección completa. El trasplante está indicado en los tumores multifocales, en tumores únicos grandes estadio IV y en tumores localizados en el centro del hígado que afectan a hilio o venas suprahepáticas principales<sup>1</sup>.

## MANEJO DE LA LISTA DE ESPERA

En las últimas dos décadas el trasplante hepático ha evolucionado de forma notable pasando de ser un procedimiento cuasi experimental a convertirse en el tratamiento de elección para muchos pacientes con enfermedad hepática avanzada. Inevitablemente,

esta evolución ha supuesto cambios significativos en la forma de seleccionar a los pacientes, en el momento de su inclusión en lista de espera, en los criterios de exclusión, así como en el manejo de los pacientes en lista activa y de los métodos para acortar el tiempo hasta el trasplante.

### **DERIVACIÓN A UN CENTRO DE TRASPLANTE HEPÁTICO PARA EVALUACIÓN PRETRASPLANTE**

El primer paso en el proceso de evaluación es la derivación a un centro de trasplante hepático de aquellos pacientes que podrían beneficiarse del mismo. El momento de derivar al paciente ha evolucionado en los últimos años, reflejando cambios en el modelo de asignación de órganos. Hasta el año 2002, en EEUU, el tiempo de espera era el mayor determinante de la posición del paciente en la lista de espera. Por esta razón, la derivación y la inclusión en lista precoces constituían una ventaja. Desde Febrero de 2002, se ha utilizado el modelo MELD (Model End Stage Liver Disease) para determinar la asignación de los órganos. Se trata de un índice matemático calculado con parámetros de laboratorio objetivos que predice la mortalidad a corto plazo (3 meses) y permite asignar los órganos donados a los pacientes más graves, independientemente del tiempo de espera. Por tanto, no es una ventaja incluir precozmente a pacientes con una cirrosis hepática compensada<sup>2</sup>.

### **INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS**

Los modelos pronósticos son muy útiles para estimar la gravedad y la supervivencia de los pacientes con hepatopatía permitiendo establecer el momento óptimo para indicar el trasplante. No obstante, la evolución de la enfermedad hepática puede ser difícil de predecir por la aparición de complicaciones que disminuyen las expectativas de vida, como la hemorragia por hipertensión portal, la encefalopatía o el CHC. Se acepta que el trasplante hepático está indicado cuando la supervivencia prevista tras el mismo es mayor que la esperada de la evolución espontánea de la enfermedad basal. Existen modelos pronósticos generales y modelos específicos para las enfermedades hepáticas colestásicas, hepatopatía alcohólica, CHC e insuficiencia hepática aguda grave.

### **MODELOS PRONÓSTICOS GENERALES.**

Clasificación de Child-Pugh. Fue creada en 1964 para estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a shunt quirúrgico de descompresión portal. Es un sistema simple que permite determinar el riesgo de mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática. Ha sido ampliamente utilizada por la mayoría de los grupos de trasplante hepático desde que se eligiera en 1997 para fijar los criterios mínimos de entrada en lista de trasplante hepático en EE.UU. Según estos criterios el trasplante estaría indicado cuando la probabilidad de supervivencia al año sea igual o inferior al 90%, lo que equivale a una puntuación igual o superior a 7 (estadio B o C). Tiene algunas limitaciones como la selección empírica de sus cinco variables, la asignación del mismo valor a todas ellas, los puntos de corte arbitrarios, el efecto techo de las variables cuantitativas, el carácter subjetivo en la valoración de la ascitis y la encefalopatía, que pueden ser modificadas con el uso de diuréticos o lactulosa, y la ausencia de datos con gran importancia pronóstica como la función renal etc. Además, esta clasificación no ha sido validada formalmente en estudios controlados.

Sistema MELD. Creado por la Clínica Mayo para determinar el pronóstico de los pacientes tratados con un TIPS (Shunt Intrahepático Portosistémico). Es un índice matemático compuesto por tres parámetros analíticos objetivos de uso clínico diario (creatinina, bilirrubina e INR). Existe un índice equivalente en pediatría (PELD) que incluye 5 variables (albúmina, bilirrubina, INR, retraso en el crecimiento y edad inferior a 1 año). El índice MELD ha sido validado para predecir la mortalidad a los 3 meses en los pacientes con enfermedad hepática crónica,<sup>2</sup> y puede ser actualizado constantemente en función de la gravedad del paciente. Las ventajas del sistema MELD sobre la clasificación de Child-Pugh son el uso de variables seleccionadas mediante un método estadístico, la objetividad de sus parámetros, que cada variable tiene un peso específico, diferente según su influencia real en el pronóstico y, por último, que sus componentes no tienen efecto techo. Entre las limitaciones del modelo están la excesiva influencia de fluctuaciones transitorias en los valores de laboratorio, la subestimación de este índice en las mujeres, en las que los niveles de creatinina son más bajos, la escasa utilidad para reflejar la gravedad de los pacientes con CHC, ascitis refractaria e hiponatremia, y no tener en cuenta complicaciones de la hipertensión portal como la ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía o sangrado por varices esofágicas. La experiencia clínica ha demostrado que la hiponatremia puede ser un dato de mal pronóstico en la cirrosis avanzada, por lo que se ha propuesto incorporar el sodio al sistema MELD; sin embargo, algunos datos preliminares sugieren que no mejora sustancialmente el poder predictivo del modelo original.

Ninguno de estos dos sistemas pronósticos ha mostrado grandes ventajas con respecto al otro por lo que lo más indicado es el empleo conjunto de los ambos.

### **Impacto de la asignación basada en el sistema MELD**

Existen cada vez más pruebas de que la implantación del sistema MELD ha sido beneficiosa para los potenciales receptores. El modelo MELD ha demostrado disminuir la mortalidad en lista de espera de trasplante y la tasa de exclusión de lista de espera, sin reducir la supervivencia postrasplante<sup>3,1</sup>. La mortalidad al año de los pacientes con MELD inferior a 15 es más alta si reciben el trasplante que si permanecen en lista de espera<sup>3</sup>. Por tanto, los órganos deben ir dirigidos a los pacientes con índice MELD más alto<sup>3</sup>. El índice MELD falla a la hora de predecir la mortalidad de los pacientes con CHC y otras complicaciones derivadas de la cirrosis. Por esa razón, se ha creado un sistema de excepciones que otorga un índice MELD más alto que el calculado por los parámetros de laboratorio. La más frecuente de las excepciones es el CHC, pero existen otras como el síndrome hepatopulmonar, la ascitis refractaria o la amiloidosis familiar.

### Aplicación práctica del sistema MELD

En Andalucía se aplica un modelo de gestión de lista de espera basado en el sistema MELD. En este modelo se limita el acceso a la lista de espera a los pacientes con una puntuación superior a 10<sup>4</sup>. Se asigna preferencia local en la insuficiencia hepatocelular con un índice MELD igual o superior a 15, a los pacientes con CHC que cumplen los criterios de Milán, y al grupo de indicaciones especiales, entre los que se incluyen los pacientes con ascitis refractaria<sup>4</sup>. Tras un periodo de permanencia en lista de espera preferente local de 3 meses para los pacientes con CHC de alto riesgo (definido como aquellos tumores uninodulares de 3 o más cm, los multinodulares -dentro de Milán- y aquellos que tengan alfafetoproteína de más de 200 ng/ml), 9 meses para los incluidos por indicaciones especiales, ó 12 meses para los que tienen un CHC por debajo de los criterios anteriores, los pacientes son incluidos en una lista de prioridad regional, a la que también acceden directamente aquellos con insuficiencia hepatocelular y MELD igual o superior a 18 puntos.

## MODELOS PRONÓSTICOS ESPECÍFICOS

### Modelos pronósticos para las enfermedades colestásicas

En la CBP las alteraciones renales son más tardías y la coagulación se mantiene en niveles aceptables durante mucho tiempo, por lo que pueden tener puntuaciones de Child o MELD bajas con un grado avanzado de enfermedad. El modelo pronóstico más aceptado es el de la Clínica Mayo, creado en 1989, que incluye 5 variables (bilirrubina, edad, albúmina, tiempo de protrombina y presencia de edemas o ascitis). Con estas variables se obtiene una puntuación que estima la probabilidad de supervivencia. Es un índice ampliamente validado y tiene la ventaja sobre otros de no necesitar biopsia<sup>5</sup>.

Para la CEP también existen varios modelos matemáticos basados en variables clínicas, analíticas e histológicas. Los más recientes eliminan la biopsia. Las variables que se asocian con un peor pronóstico son la bilirrubina, la albúmina y la edad.

Al margen a de estos modelos, debe considerarse el trasplante hepático en pacientes con enfermedad colestásica crónica cuando la bilirrubina es superior a 6 mg/dl, la albúmina inferior a 2.8 mg/dl o aparecen complicaciones como ascitis o sangrado por hipertensión portal.

No está clara la ventaja de estos modelos específicos frente a estimaciones de supervivencia más simples, como la clasificación de Child-Pugh. Tienen algunas limitaciones como no considerar factores que afectan a la calidad de vida (prurito intratable u osteodistrofia), o no tener en cuenta complicaciones que disminuyen la supervivencia (sangrado por varices esofágicas o desarrollo de colangiocarcinoma)<sup>5</sup>.

### Modelos pronósticos para la enfermedad hepática alcohólica.

Se ha desarrollado un modelo matemático para reconocer a los pacientes con hepatitis etílica aguda grave, que se conoce como índice de Maddrey ( $4,6 \times (TP - TP \text{ control}) + Br \text{ sérica}$ ). Un valor superior a 32 se asocia a enfermedad hepática grave y elevada mortalidad a corto plazo. Recientemente se ha valorado la utilidad del índice MELD como modelo predictivo de mortalidad en la hepatitis aguda etílica, objetivándose una eficacia similar al índice de Maddrey o a la clasificación de Child<sup>5</sup>.

En la cirrosis avanzada de origen etílico pueden emplearse los mismos índices que en la cirrosis de origen no alcohólico.

### Modelos predictivos en el fallo hepático fulminante

Es muy importante diferenciar entre los pacientes con posibilidades de recuperación espontánea, en los que debe evitarse el trasplante, de aquellos con criterios de mal pronóstico, para los que el trasplante es la única solución. Asimismo, es de suma importancia identificar a aquellos pacientes en situación de extrema gravedad, en los que el trasplante hepático esté contraindicado.

Los criterios más utilizados para la indicación de trasplante son los descritos por el grupo del King's College (Tabla 1), que distingue entre FHF secundario o no a paracetamol, y los del grupo de Clichy (Tabla 2). La principal limitación de ambos modelos es su dificultad para identificar al grupo de pacientes con riesgo bajo de muerte que podrían recuperarse espontáneamente sin necesidad de trasplante<sup>5</sup>. Recientemente, se han publicado trabajos que utilizan el sistema MELD para predecir la mortalidad en el FHF, excluyendo los casos de intoxicación por paracetamol, logrando una tasa de falsos negativo más baja que con los criterios mencionados antes<sup>5</sup>.

### Modelos pronósticos en el carcinoma hepatocelular

Los modelos propuestos para el CHC son tres. La clasificación de Okuda (Tabla 3) incluye 4 variables: tamaño tumoral, albúmina, bilirrubina y presencia de ascitis. La clasificación TNM (Tabla 4) tiene en cuenta el tamaño tumoral, el número de adenopatías, la existencia de invasión vascular y metástasis a distancia. Por último, el modelo más aceptado y con mayor valor predictivo de supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma es la clasificación BCLC (Tabla 5). En esta clasificación se valora la función hepática, la existencia de hipertensión portal, la bilirrubina, los síntomas relacionados con el tumor, la morfología tumoral y la presencia de metástasis a distancia e invasión vascular. En función del grado o estadio en el que se diagnostique el CHC se podrá optar por un tipo de tratamiento curativo (resección, trasplante, ablación por inyección percutánea de alcohol/radiofrecuencia), paliativo (quimioterapia transarterial, sorafenib), o sintomático.



## TABLAS

**Tabla 1. Fallo hepático fulminante: Criterios del King's College.**

A. Intoxicación por paracetamol:

- pH arterial inferior a 7.3, independientemente del grado de encefalopatía.
- Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos (**INR > 6.5**) más creatinina sérica > 3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía III/IV.

B. FHF (no paracetamol/general).

1. Tiempo de protrombina superior a 100 segundos (**INR > 6.5**), independientemente del grado de encefalopatía.
2. Tres o más de los siguientes criterios:
  - Edad menor de 10 o mayor de 40 años.
  - Etiología indeterminada, tóxica o halotano.
  - Intervalo ictericia-encefalopatía mayor a 7 días.
  - Cifras de bilirrubina superiores a 15 mg/dl.
  - Tiempo de protrombina mayor de 50 segundos (**INR > 3.5**).

**Tabla 2. Fallo hepático fulminante: Criterios de Clichy.**

Encefalopatía de cualquier grado y:

\* Factor V &lt; 20% y edad &lt; de 30 años.

\* Factor V &lt; 30% y edad &gt; de 30 años.

**Tabla 3. Clasificación de Okuda**

	Negativo	Positivo	
Tamaño tumoral	< 50% del hígado	> 50% del hígado	Okuda I: ningún factor positivo
Ascitis	No	Sí	
Albúmina	> 3mg/dl	< 3 mg/dl	Okuda II: 1 ó 2 factores positivos
Bilirrubina	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl	Okuda III: 3 ó 4 factores positivos

**Tabla 4. Clasificación TNM**

T1	Tumor único igual o menor a 2 cm sin invasión vascular
T2	Tumor único igual o menor a 2 cm con invasión vascular; o tumor múltiple limitado a un lóbulo, ninguno superior a 2 cm, sin invasión vascular; o un tumor único de más de 2 cm, limitado a un lóbulo, con o sin invasión vascular
T3	Tumor único de más de 2 cm con invasión vascular; o tumor múltiple, ninguno superior a 2 cm, limitado a un lóbulo, con invasión vascular; o tumor múltiple, alguno de más de 2 cm, limitado a un lóbulo, con o sin invasión vascular
T4	Tumor múltiple con afectación de ambos lóbulos; o tumor con invasión de una rama portal o una suprahepática

**Tabla 5. Clasificación BCLC**

Grado	Performance status	Tumor	Okuda	HTP	Bilirrubina	Child-Pugh
A	0	Único	I	No	Normal	A-B
	0	Único	I	Sí	Elevada	
	0	Único	I	Sí	Elevada	
	0	3 nódulos <3cm	I-II			
B	0	Multinodular o único >5 cm	I-II			A-B
C	1-2	Invasión vascular y/o metástasis	I-II			A-B
D	3-4	Cualquiera	III			C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Benlloch S, Berenguer J. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. En: Berenguer J, Parrilla P. Trasplante hepático. 2ª edición. Elsevier España. Madrid, 2008: 3-13.
2. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for Liver Trasplantation. *Gastroenterology* 2008; 134: 1764-1776.
3. Brown RS, Emond JE. Managing Access to Liver Transplantation: Implications for Gastroenterology Practice. *Gastroenterology* 2007; 132: 1152-1163.
4. Poyato González A, Pleguezuelo Navarro M, Barrera Baena P, De la Mata García M. Nuevos criterios para establecer la prioridad en la lista de espera para trasplante hepático. *RAPD* 2008; 31: 130-133.
5. Barrera Baena M, Pleguezuelo Navarro M, Poyato González A, De la Mata García M. Modelos para definir receptores de alto riesgo y el momento del trasplante. En: Berenguer J, Parrilla P. Trasplante hepático. 2ª edición. Elsevier España. Madrid, 2008: 30-43.

## ATENCIÓN AMBULATORIA DEL PACIENTE TRASPLANTADO DE HÍGADO.

José Ignacio Herrero.  
Unidad de Hepatología.  
Clínica de la Universidad de Navarra. Pamplona.

Tras el trasplante hepático se produce una progresiva independencia del paciente trasplantado respecto del hospital donde se ha trasplantado. No obstante, esta independencia no es completa, ya que el paciente siempre requerirá revisiones periódicas por un especialista con experiencia en trasplante hepático. La frecuencia de estas revisiones no está claramente establecida y depende de las complicaciones que tenga el paciente. El objetivo de las revisiones ha de incluir la promoción de hábitos saludables en el paciente y la prevención y diagnóstico de las complicaciones. Por tanto, las revisiones deben programarse de acuerdo a las principales complicaciones de estos pacientes. Las principales causas de mortalidad son las complicaciones del injerto (sobre todo en los paciente trasplantados por hepatitis C), infecciones, complicaciones cardiovasculares y neoplasias (recidiva de hepatocarcinoma o neoplasias *de novo*).

### Manejo del tratamiento inmunosupresor

Tras el alta hospitalaria, la mayoría de los pacientes trasplantados reciben al menos dos fármacos inmunosupresores, habitualmente un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y glucocorticoides; también pueden recibir micofenolato mofetil o azatioprina y, menos frecuentemente micofenolato sódico, sirolimus o everolimus. Estos fármacos tienen un estrecho margen terapéutico, de forma que es relativamente frecuente que se produzcan efectos secundarios, que pueden obligar a reducir sus dosis o a interrumpir por completo su uso.

Con el paso del tiempo, se va reduciendo progresivamente el tratamiento inmunosupresor: a partir del segundo semestre, la mayoría de los pacientes pueden recibir monoterapia con un inhibidor de la calcineurina. La medición de los niveles sanguíneos puede tener cierta utilidad para el ajuste del tratamiento inmunosupresor, pero son más importantes la comprobación de la función del injerto y la presencia de efectos secundarios. Es muy importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas de estos fármacos, con otros medicamentos de uso común en los pacientes trasplantados (tabla 1).

### Infecciones

Las infecciones son la principal causa de mortalidad en el primer año tras el trasplante. A medida que se va reduciendo el tratamiento inmunosupresor, las complicaciones infecciosas son menos frecuentemente causa de mortalidad. En la prevención de las complicaciones infecciosas es importante el seguimiento de medidas de higiene (1).

Durante el primer año, debe prestarse especial atención en el seguimiento ambulatorio a la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* y al seguimiento y profilaxis de la infección por citomegalovirus, ya sea por medio de la profilaxis universal o por medio del tratamiento anticipado (es decir, el tratamiento de la reactivación de la infección por citomegalovirus antes de que dé lugar a infección clínicamente significativa).

En cuanto a las vacunas, como norma general, se contraindica el uso de vacunas de virus atenuados (triple vírica, poliomielitis tipo Sabin, varicela, fiebre amarilla,...). Se recomienda la vacunación antigripal cada año y la vacunación antineumocócica cada 3-5 años. Antes de realizar un viaje, el paciente debe informarse de las medidas preventivas específicas que deben seguirse.

En el tratamiento de las infecciones intercurrentes que pueda sufrir el paciente trasplantado, deben tenerse en cuentas las interacciones existentes entre los inmunosupresores y los antiinfecciosos. Los macrólidos (sobre todo, eritromicina y claritromicina) y los antifúngicos del grupo de los azoles (sobre todo, ketoconazol, itraconazol y voriconazol) inhiben el citocromo P450 y, por tanto, aumentan los niveles de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. Por otro lado, la rifampicina ejerce el efecto opuesto, por lo que su uso obliga a una monitorización muy estrecha y a un importante aumento de las dosis de estos inmunosupresores. Los aminoglucósidos, sulfonamidas y trimetoprim-sulfametoxazol pueden aumentar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina (2).

### Insuficiencia renal

Las alteraciones de la función renal son muy frecuentes tras el trasplante hepático. Son la consecuencia de enfermedades renales previas (asociadas o no asociadas a la enfermedad hepática que fue causa del trasplante), de enfermedades renales posteriores al trasplante (por ejemplo, nefropatía diabética) y de la neurotoxicidad farmacológica. Entre los fármacos nefrotóxicos, destacan los inmunosupresores: los inhibidores de la calcineurina son nefrotóxicos por producir vasoconstricción arterial renal; everolimus y sirolimus pueden producir proteinuria.

En los pacientes con disfunción renal deben evitarse los fármacos nefrotóxicos, incluyendo entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos. Además, puede valorarse la posibilidad de modificar la medicación inmunosupresora, de forma que se reduzca o se elimine el uso de inhibidores de la calcineurina, para evitar su efecto nefrotóxico (3). Estas modificaciones de la inmunosupresión deben hacerse aumentando la frecuencia de los controles médicos, por la posibilidad de que conduzcan a un rechazo del injerto.

### Riesgo cardiovascular

La mayoría de los fármacos inmunosupresores inciden de forma negativa sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular (4). Por ello, las complicaciones cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad tras el trasplante hepático. La medicación inmunosupresora puede asociarse a un aumento de peso, hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus.

En general, deben promocionarse los hábitos de vida saludables: evitar el tabaco, actividad física, dieta, evitar el sobrepeso,... En los pacientes diabéticos, hipertensos o con dislipemia, debe realizarse tratamiento farmacológico, si es preciso. En ocasiones, los ajustes del tratamiento inmunosupresor pueden tener un efecto beneficioso sobre los factores de riesgo cardiovascular.

### Neoplasias de novo

Los pacientes trasplantados, al igual que otros pacientes con un compromiso del sistema inmune, tienen un riesgo de desarrollar neoplasias, significativamente mayor que la población general (5). Por ello, las neoplasias son la primera causa de mortalidad a largo plazo en algunos programas de trasplante. Los fármacos inmunosupresores incrementan de forma muy evidente el riesgo de linfoma, sarcoma de Kaposi y de neoplasias cutáneas. Existe además un mayor riesgo de tumores de cabeza y cuello, esófago, pulmón y colon en los pacientes trasplantados. Aunque este aumento del riesgo puede ser debido en parte a la inmunosupresión, también puede tener relación con un mayor riesgo de enfermedades neoplásicas en los pacientes trasplantados (tabaco, alcohol,...). Por último, el riesgo de otros tumores altamente prevalentes en la población general, como las neoplasias de próstata o de mama, no parece estar aumentado.

La prevención de las neoplasias debe basarse, nuevamente en la promoción de hábitos saludables, como evitar el tabaco y el alcohol. Debe recomendarse la fotoprotección.

Aunque no hay evidencias claras al respecto, la vigilancia puede permitir el diagnóstico precoz de las neoplasias, de forma que puedan ser tratadas con intención curativa (6). En general, se recomienda hacer exámenes dermatológicos cada año (o de acuerdo con el tipo de piel y la radiación solar recibida) y valoración de neoplasias de cabeza y cuello y de pulmón cada año a los fumadores. La vigilancia de otras neoplasias, como las de mama o colorectales debe ser similar a las de la población general (con la excepción de los pacientes con colitis ulcerosa, que precisan realizar colonoscopías con mayor frecuencia).

### Función del injerto hepático

Uno de los objetivos fundamentales del seguimiento de los pacientes trasplantados es la monitorización del injerto. Las causas de alteración de las pruebas hepáticas son. Rechazo, recidiva de la enfermedad de base, complicaciones técnicas, infecciones oportunistas y toxicidad farmacológica. Los controles han de ser especialmente frecuentes en las primeras semanas-meses después del trasplante y cuando se reduce el tratamiento inmunosupresor.

Entre las complicaciones del injerto, la recidiva de la hepatitis C merece una mención especial (7). La hepatitis C es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático y la reinfección del injerto tras el trasplante es la norma. Además, tras el trasplante, la hepatitis C tiene una evolución más agresiva que en el paciente inmunocompetente: por un lado, puede causar una hepatitis colestásica fibrosante en los primeros 6 meses tras el trasplante; por otro lado, su evolución hacia la cirrosis es más rápida, de forma que un 25-30% de los pacientes han evolucionado a la cirrosis en el plazo de 5 años. Por ello, la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C es significativamente peor que la de los pacientes trasplantados por otras indicaciones.

La hepatitis colestásica fibrosante se caracteriza por una escasa histolisis y una colestasis importante, un cuadro bioquímico difícil de distinguir de las complicaciones técnicas (arteriales o biliares) o de un rechazo agudo que evoluciona hacia la cronicidad. Habitualmente, cursa con niveles de RNA de virus C muy elevados. En el diagnóstico diferencial con las otras mencionadas son imprescindibles los niveles de RNA del virus C, la ecografía-Doppler (que descarte patología vascular y/o biliar) y una biopsia hepática.

El seguimiento de la hepatitis crónica por virus C en el injerto hepático es importante, ya que el tratamiento de la hepatitis puede mejorar considerablemente el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, cuando la hepatitis evoluciona a la cirrosis, el pronóstico a corto-medio plazo es malo, sobre todo si se producen descompensaciones de la cirrosis. La utilidad de la bioquímica hepática es limitada, por lo que se recomienda hacer biopsias hepáticas periódicamente, para detectar a los pacientes con un curso agresivo de la enfermedad e indicarles tratamiento antiviral. En los últimos años se han propuesto métodos menos invasivos, como el gradiente de presión venosa hepática y, más recientemente, la elastografía de transición (8). Esta última tiene una excelente correlación con el grado histológico de fibrosis. Sin embargo, es relativamente poco sensible para estadios bajos de fibrosis y sus hallazgos son inespecíficos, ya que otro tipo de complicaciones, como las complicaciones biliares, también pueden causar un aumento de la rigidez hepática.

### Referencias

1. Strategies for safe living following solid organ transplantation. Am J Transplant 2004;4 (Suppl 10): 156-159.
2. Immunosuppressive drug interactions with anti-infective drugs. Am J Transplant 2004;4 (Suppl 10): 164-166.
3. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. Liver Transpl Surg 1999;5:414-420.

4. Herrero JI. Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado. Gastroenterol Hepatol 2009;32 (Espec Congr 1):66-71.
5. Herrero JI. Neoplasias postrasplante: estrategias de vigilancia y diagnóstico temprano. Gastroenterol Hepatol 2006; 29 (extraordinario 1): 75-80.
6. Herrero JI, Alegre F, Quiroga J, et al. Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. Clin Transplant 2009;23:532-536.
7. Watt K, Veldt B, Charlton M. A practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation. Am J Transplant 2009;9:1707-1713.
8. Carrion JA. Utilidad el Fibroscan para evaluar la fibrosis hepatica. Gastroenterol Hepatol 2009;32:415-423.

1. Tabla 1. Interacciones frecuentes entre medicamentos inmunosupresores y otros fármacos de uso frecuente.

	Inhibición metabolismo	Inducción metabolismo	Aumento toxicidad
Ciclosporina	Macrólidos	Warfarina	Nefrotóxicos
Tacrolimus	Antifúngicos azoles	Carbamacepina	AINEs
Sirolimus	Zumo de pomelo	Fenitoina	Trimetoprim- sulfametoxazol
Everolimus	Diltiazem, verapamilo, nicardipino Metoclopramida Ranitidina Inhibidores de la proteasa	Fenobarbital Rifampicina, rifabutina	
Azatioprina	Alopurinol		

Tabla 2. Frecuencia de controles en trasplante hepático en la Clínica de la Universidad de Navarra.

Controles básicos (hemograma, función hepática, función renal, niveles)

Alta-primer mes:	Semanal
2º y 3º mes:	Quincenal
3º-12º mes:	Mensual
2º año:	Bimestral
3º año y siguientes:	Cada 3-4 meses

Factores de riesgo cardiovascular:

Primer año:	1º mes, 3º mes, 6º mes, 12º mes.
2º año y siguientes:	Cada 6-12 meses

Diagnóstico precoz de neoplasia

Fumadores:	Cabeza y cuello, pulmón: anual
Mujeres:	Mama: cada 2 años
Colitis ulcerosa:	Colorectal: anual
Varones > 55 años	PSA: anual
Mayores de 50 años	Colorectal: igual a población general
Todos	Ecografía abdominal, Dermatología: anual.



