

“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS”

Ponencias

Pág.

SALUDO DEL PRESIDENTE	3
AFECCIÓN HEPÁTICA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS	5
<i>Jaime Guardia (Barcelona)</i>	
AFECCIÓN HEPÁTICA EN ENFERMEDADES SISTÉMICAS	12
<i>Agustín Albillos Martínez (Madrid)</i>	
HÍGADO Y EMBARAZO	19
<i>Miguel Bruguera Cortada (Barcelona)</i>	
HEPATITIS E	28
<i>Francisco Rodríguez-Frías (Barcelona)</i>	
HEPATITIS CRÓNICA B: HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO	44
<i>José M. Sánchez Tapias (Barcelona)</i>	
REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	55
<i>María Buti (Barcelona)</i>	
HEPATITIS CRÓNICA C. TRATAMIENTO	59
<i>Javier García-Samaniego (Madrid)</i>	
COINFECCIÓN DE VIRUS HEPATOTRÓPICOS CON VIH	65
<i>Juan Ignacio Esteban (Barcelona)</i>	
TRATAMIENTO DE LA ASCITIS REFRACTARIA Y DE LA HIPONATREMIA DILUCIONAL	84
<i>Vicente Arroyo (Barcelona)</i>	
SÍNDROME HEPATORENAL: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO	91
<i>Pere Ginès (Barcelona)</i>	
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA	99
<i>Carlos Guarnier (Barcelona)</i>	
HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL	108
<i>Joaquín de la Peña (Santander)</i>	
PROFILAXIS PRIMARIA DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR HIPERTENSIÓN PORTAL	111
<i>Juan Genescà (Barcelona)</i>	
TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EN EL CIRRÓTICO	117
<i>Càndid Villanueva (Barcelona)</i>	
HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRRÓTICA	125
<i>Juan Carlos García-Pagán (Barcelona)</i>	
HEPATITIS FULMINANTE: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	132
<i>Antoni Mas (Barcelona)</i>	
HEPATITIS AGUDA ALCOHÓLICA	139
<i>Ramon Planas (Barcelona)</i>	
INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA DE ORIGEN TÓXICO	145
<i>Raúl J. Andrade (Málaga)</i>	
TRASTORNOS METABÓLICOS EN EL ENFERMO HEPÁTICO	155
<i>Manuel Romero Gómez (Sevilla)</i>	
CARDIOPATÍA DEL CIRRÓTICO	161
<i>Cristina Ripoll (Madrid)</i>	
SÍNDROME HEPATO-PULMONAR Y SÍNDROME PORTO-PULMONAR	168
<i>Rafael Bañares (Madrid)</i>	
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL DEL CIRRÓTICO	175
<i>Javier Fernández (Barcelona)</i>	

Barcelona, noviembre de 2011

Queridos amigos:

Es un placer invitaros a participar en el III Curso para Residentes sobre “Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Hepáticas” organizado por la AEEH que se celebrará en Barcelona los días 11 y 12 de Noviembre.

El curso estará dirigido por el Dr. Fernando Pons y el programa sumamente atractivo incluye el diagnóstico y tratamiento de la mayoría de enfermedades de hígado.

Creo que por la calidad del programa y de los ponentes la reunión tiene un gran interés científico práctico y que con vuestra participación constituirá un gran éxito.



Dr. Rafael Esteban
Presidente de la AEEH



AFECTACIÓN HEPÁTICA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

J Guardia. Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

El espectro clínico de las infecciones hepáticas puede ir de hepatitis reactivas leves, con escasa o nula expresión clínica, hasta formas muy graves de hepatitis fulminante con alta mortalidad. Estas variabilidades pueden ser debidas a grados variables en la intensidad de la infección sistémica; al grado de virulencia y hepatotropismo del patógeno, a la respuesta inmune del paciente, y a la presencia de daño hepático previo a la infección.

INFECCIONES VÍRICAS

VIRUS DE LA FAMILIA HERPES

Virus de Epstein-Barr. Este virus (VEB) (HHV-4) es el agente causal de la mononucleosis infecciosa, y se ha asociado además con el desarrollo de diversas neoplasias (linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, otros tipos de linfoma, y carcinoma nasofaríngeo). Un número elevado de pacientes (70-90%) presentan elevaciones moderadas y transitorias de transaminasas. En algo menos de la mitad de los casos puede desarrollarse una hepatitis con elevación de transaminasas de 10-20 veces el valor normal y, más raramente hepatomegalia (10-25%). La ictericia puede objetivarse en menos del 10% de los casos, y puede también deberse a hemólisis autoinmune concomitante. Se observa de manera casi constante una importante elevación de LDH y, algo menor, de fosfatasa alcalina, que junto a la elevación de transaminasas, constituyen la *triada bioquímica* típica. Para el diagnóstico suele bastar la presencia de los síntomas descritos, las alteraciones hematológicas y bioquímicas y la positividad de anticuerpos heterófilos y de la serología específica. El tratamiento es sintomático. La administración de aciclovir o ganciclovir es ineficaz. El pronóstico es, en la inmensa mayoría de casos, excelente, con recuperación espontánea en 6-12 semanas. En ciertos casos, puede persistir durante meses una astenia de intensidad variable. Las formas hepáticas agudas graves son extremadamente raras en pacientes inmunocompetentes. Se han descrito casos de hepatitis graves en pacientes inmunocomprometidos con ciertas enfermedades linfoproliferativas (enfermedad de Duncan ligada al X, linfomas post-trasplante hepático). La hepatitis mononucleosica puede actuar como desencadenante de una hepatitis autoinmune.

Citomegalovirus. En el adolescente y el adulto joven inmunocompetentes, la primoinfección por CMV puede manifestarse en forma de mononucleosis infecciosa, generalmente en edades algo mayores que la asociada al EBV, y con fiebres más prolongadas. La afectación hepática es, en general, más leve, con elevaciones moderadas de transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina, pero más marcadas de GGT. La ictericia es rara. El diagnóstico es clínico y serológico.

En el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido, la infección por CMV representa un problema y, especialmente en aquellos seronegativos para CMV que reciben el órgano de un donante seropositivo, la infección por este virus se ha asociado con hepatitis, cirrosis y fracaso del injerto, así como a recidivas más agresivas del virus C. Además, la inmunosupresión inducida por el propio virus, incrementa el riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias. Actualmente se preconiza una profilaxis activa de la enfermedad por CMV, a través de dos estrategias. Puede realizarse una profilaxis universal, en todos los receptores seronegativos para CMV que reciben un órgano seropositivo, mediante una pauta secuencial de ganciclovir endovenoso y oral, durante 3 meses. Por otro lado, puede hacerse una profilaxis con ganciclovir, sólo en aquellos que presentan datos de infección sin enfermedad, que se conoce como terapia anticipada. Ésta última exige, sin embargo, una monitorización estrecha de la infección, que se realiza mediante PCR. La elección de una u otra estrategia puede individualizarse según el riesgo del paciente y los recursos de cada centro, pero los datos disponibles sugieren que ambas son eficaces. El tratamiento de la enfermedad establecida ha de realizarse con ganciclovir endovenoso, o foscarnet en caso de resistencias, entre 2-4 semanas.

Otros Herpesvirus. Los **virus herpes simple (VHS)** tipo 1 y 2 son herpesvirus humanos, en el período neonatal, como en embarazadas y adultos inmunodeprimidos, deparan enfermedad hepática que puede ser muy grave. En estos casos, el diagnóstico precoz es esencial, ya que la hepatitis herpética es una de las pocas causas de hepatitis aguda grave tratable. La hepatitis neonatal por VHS es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda y suele formar parte de un cuadro multivisceral grave. El tratamiento de elección es el aciclovir, y su empleo empírico hasta la confirmación diagnóstica debe considerarse en casos de hepatitis aguda grave.

El virus de la **varicela-zóster (VZV)**, la afectación hepática se da casi exclusivamente en pacientes gravemente inmunocomprometidos. El tratamiento de los casos graves ha de hacerse con aciclovir. En niños, se ha descrito que el curso de la varicela puede preceder o solaparse, en un pequeño porcentaje de casos, a la aparición de un síndrome de Reye.

La primoinfección por **herpesvirus humano 6 (HHV-6)** se puede manifestar en forma de hepatitis aguda, en algunos casos grave. El **HHV-8** es el agente causal del sarcoma de Kaposi, y se ha relacionado también con la enfermedad de Castleman. En pacientes receptores de trasplante de donantes infectados se han descrito como causa de hepatitis graves.

OTROS VIRUS.

La afectación hepática en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (**VIH**) es frecuente.(5) Se ha demostrado la presencia de RNA del virus en hepatocitos, células de Kupffer y células del endotelio hepático, tanto en la primoinfección como en fases avanzadas de la enfermedad. La forma de enfermedad hepática por VIH más característica ha sido tradicionalmente la colangiopatía esclerosante crónica, aunque desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), es infrecuente. La afectación directa por el virus puede dar lugar también a una hepatitis concomitante, con necrosis focal, inflamación

El **parvovirus B19**, causa un cuadro de anemia aplásica que puede acompañarse de necrosis hepatocelular masiva y hepatitis fulminante.

Numerosas especies de virus denominados **exóticos**, con prevalencias variables en países tropicales y subtropicales, que se manifiestan generalmente en forma de síndromes febriles sistémicos, pueden afectar al hígado y en sus formas más graves, pueden dar lugar a un síndrome de coagulación intravascular diseminada con diatesis hemorrágicas (de ahí el nombre de "fiebres hemorrágicas"), y fallo multivisceral. En este contexto, puede darse insuficiencia hepática aguda grave. En el caso del virus de la fiebre amarilla, es característica la presencia de una marcada esteatosis hepática, en ocasiones con hallazgos patológicos característicos, como los cuerpos de Councilman (inclusiones citoplasmáticas) o los de Torres (intranucleares).

INFECCIONES BACTERIANAS.

Cocos piógenos. El **neumococo** se ha asociado con diversos grados de afectación hepática, bien por invasión directa o toxemia. Aunque la elevación concomitante de transaminasas no es muy frecuente (20%), es clásica la descripción de ictericia en la neumonía lobar ("neumonía biliar"), que suele ser tener un origen mixto (hiperbilirrubinemia directa e indirecta). El pronóstico del daño hepático es bueno, con recuperación espontánea. El absceso por neumococo es excepcional. El ***Streptococcus milleri***, sin embargo, es una causa frecuente de absceso hepático monomicrobiano. La afectación hepática en infecciones sistémicas por **estafilococo** suele estar en relación con el shock tóxico, aunque la invasión directa del parénquima con formación de microabscesos es posible. La presencia de ictericia en estos casos es un dato de mal pronóstico.(6)

***Neisseria gonorrhoeae*.** La sepsis gonocócica puede evidenciar hepatitis concomitante. La forma más característica de afectación hepática es la perihepatitis aguda (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). Se trata de una inflamación fibrinosa del espacio subfrénico, que no da lugar a formación de abscesos pero sí de bandas fibrinosas adherentes, que en la exploración laparoscópica presentan la imagen típica en cuerdas de violín. Suele darse en mujeres, por diseminación peritoneal directa (más raramente hematógena o linfática), como secuela de una salpingitis gonocócica. Clínicamente suele presentarse como un dolor en hipocondrio derecho, epigástrico o incluso en hombro, con grados variables de peritonismo y, en ocasiones, roce. Hay datos de laboratorio inespecíficos de inflamación, aunque la bioquímica hepática suele ser normal. La ecografía o TC abdominal pueden mostrar engrosamiento del peritoneo a ese nivel. La laparoscopia es útil, tanto para confirmar el diagnóstico, como para aliviar el dolor mediante liberación de las adherencias. El tratamiento ha de completarse con doxiciclina y ceftriaxona. El mismo síndrome se ha descrito también asociado al virus Coxackie y a *Chlamydia trachomatis*

Enterobacteriáceas. Las bacterias Gram-negativas entéricas representan en su conjunto la principal causa de absceso hepático, cuyas particularidades se comentan aparte. En la sepsis por ***E. coli*** u otras enterobacterias, la presencia de grados variables de afectación hepática no es infrecuente, y está ligada esencialmente a la presencia de endotoxemia y shock. La infección por ***Salmonella typhi*** cursa como una enteritis febril que, con relativa frecuencia, se acompaña de hepatomegalia y hepatitis reactiva leve o moderada. La infección por ***S. paratyphi*** puede ocasionar también una colangitis supurativa. Las enteritis por ***Shigella*** y ***Campylobacter*** pueden asociar también hepatitis concomitante, aunque la ictericia es rara.

Micobacterias. La forma de afectación hepática más frecuente es la presencia en el parénquima de múltiples granulomas. La expresión clínica es generalmente leve, y casi siempre asociada a las manifestaciones de enfermedad en otras localizaciones, que suelen dominar el cuadro. La presentación de la tuberculosis en su forma diseminada o miliar, sin embargo, sí puede simular excepcionalmente una hepatitis vírica aguda, y representa un reto diagnóstico relevante. Clínicamente, suele presentarse en forma de afectación del estado general, con fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia, y puede evolucionar rápidamente a fallo multiorgánico con hepatitis fulminante.(8) El diagnóstico ha de basarse en un alto índice de sospecha clínica y en la anatomía patológica, ya que la confirmación microbiológica suele demorarse. En caso de alteración hepática, la biopsia percutánea tiene una alta sensibilidad (80-90%). El inicio del tratamiento antituberculoso ha de plantearse incluso en espera del diagnóstico, si la sospecha es alta y la gravedad lo justifica. La mortalidad del cuadro es alta. En formas más tórpidas de la enfermedad, la coalescencia de granulomas puede dar lugar a tuberculomas, de aspecto nodular de tamaño variable (1-4 cm), que pueden dar lugar a colangitis tuberculosas con esclerosis biliar secundaria. También pueden degenerar a absceso

ESPIROQUETAS.

La **leptospirosis** es una zoonosis causada por espiroquetas del género *Leptospira*. El reservorio animal más importante son los roedores. El contagio humano suele ocurrir por a través de contacto de piel y mucosas con agua o material contaminado, o mediante ingestión de alimentos. Suele darse en contextos epidemiológicos ocupacionales o recreacionales característicos, asociados al contacto prolongado con aguas potencialmente contaminadas (en alcantarillados, cultivos de arroz o caña de azúcar, lagos o embalses, etc.). La primera fase de la enfermedad, consiste en un cuadro gripal con fiebre alta, cefalea y mialgias intensas, y sufusión conjuntival bilateral. La mayoría de pacientes quedan asintomáticos en una semana y, luego se inicia la segunda fase de la enfermedad, pero que más frecuentemente se presenta en forma de meningitis aséptica, en ocasiones con iridociclitis. Más del 90% de los casos presenta esta forma anictérica relativamente benigna de leptospirosis, pero un pequeño porcentaje puede presentar formas graves, la más importante de las cuales es el síndrome de Weil. En estos casos, tras un inicio similar al de las formas anictéricas, la enfermedad progresa rápidamente a ictericia intensa, alteraciones renales graves y diátesis hemorrágica. Suele haber hepatomegalia y suele haber elevaciones importantes de bilirrubina y fosfatasa alcalina (así como de CPK), pero sólo moderadas de transaminasas (hasta 200 UI/L). La biopsia hepática suele mostrar signos de hepatitis colestásica y, en las fases precoces, pueden identificarse leptospirosas en sangre y líquido cefalorraquídeo, aunque el diagnóstico suele ser serológico. La mortalidad del síndrome de Weil es alta (5-15%), y suele deberse a las alteraciones renales o a un fracaso multiorgánico. El tratamiento de las formas graves ha de hacerse con penicilina endovenosa. Un 10% los pacientes con **sífilis** secundaria puede presentar hepatomegalia y hepatitis colestásica, en raras ocasiones con evolución a formas fibróticas e incluso cirrosis. En las formas terciarias, los gomas sífilíticos pueden afectar el parénquima hepático, provocando problemas asociados con la ocupación de espacio (dolor, compresión del árbol biliar o las venas suprahepáticas, etc.). En la **enfermedad de Lyme**, la presencia de una hepatitis reactiva leve es relativamente frecuente.

OTRAS BACTERIAS.

La infección por ***Chlamydia psittaci*** se ha asociado con una presentación clínica parecida a la de la fiebre Q, aunque los lipogranulomas son menos frecuentes. La ***C. trachomatis*** también se ha descrito como causa del síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. La **listeria**, la **tularemia** y la **enfermedad de Whipple** se han descrito como causas de hepatitis granulomatosa. En la **brucelosis**, es frecuente la hepatoesplenomegalia, aunque rara vez se observa una hepatitis clínicamente significativa. El bruceloma es también raro. La **meliodosis**, infección provocada por la *Burkholderia pseudomallei*, es una causa frecuente de sepsis grave durante la época de lluvias en zonas endémicas (sudeste asiático y Centroamérica). Puede provocar hepatitis reactiva, pero la forma de afectación hepática es el absceso. La ***Bartonella henselae*** es el agente causal de la enfermedad por arañazo de gato, que en pacientes inmunocompetentes suele manifestarse en forma de linfadenopatía granulomatosa regional. La afectación hepática en estos casos es infrecuente. En pacientes inmunodeprimidos, la *Bartonella* puede causar hepatitis granulomatosas graves y peliosis hepática, con importante hepatomegalia y nódulos hepáticos múltiples en las exploraciones de imagen.

RICKETTSIAS. En nuestro medio, la más relevante es la *Coxiella burnetii*, agente causal de la **fiebre Q**. Ésta se presenta generalmente en forma de síndrome gripal con neumonitis, hepatitis o ambas. No es infrecuente la presentación en forma de fiebre prolongada con alteración de transaminasas. Al examen físico puede existir hepatomegalia. La elevación de transaminasas es frecuente, pero la ictericia es rara. La biopsia hepática puede mostrar hepatitis y granulomas rodeados de un anillo fibrinoide y, en ocasiones, centrados sobre una vacuola grasa (lipogranuloma), dándoles el característico aspecto de donut. El diagnóstico suele hacerse mediante serología o PCR. El tratamiento de elección es la doxiciclina. Otras rickettsiosis en las que el hígado se afecta con relativa frecuencia son la **ehrlichiosis** (en la que puede darse una hepatitis granulomatosa) y la **fiebre botonosa mediterránea**.

INFECCIONES POR PARÁSITOS.

Protozoos.

La **amebiasis** (*Entamoeba histolytica*) es la tercera parasitosis más frecuente en el mundo. Tras un cuadro diarreico a veces poco relevante y excepcionalmente grave, la ameba es capaz de afectar de manera directa al hígado y provocar una marcada necrosis citolítica focal, que da lugar al denominado absceso amebiano (Figura 1). Éste se presenta característicamente de manera brusca, en forma de hepatomegalia dolorosa febril. Es importante tener en cuenta que la diarrea, ya sea concomitante o en los días previos, sólo es referida en menos de un tercio de los casos. El análisis de sangre suele mostrar leucocitosis y elevación de fosfatasa alcalina (la ictericia es rara). La ecografía abdominal permite identificar el absceso (puede ser múltiple en 30-50% de pacientes) y guiar la punción y aspiración del mismo. Ésta da salida a un material viscoso verdoso-marrónáceo, que en menos del 10% de los casos permite identificar el germen. El diagnóstico es, por tanto, casi siempre serológico (sensibilidad mayor del 95%). El tratamiento de elección es el metronidazol endovenoso, aunque en abscesos grandes y/o complicados (ruptura, invasión vascular), puede ser necesaria la cirugía. El pronóstico, en general, es muy bueno, aunque las lesiones pueden tardar meses en desaparecer. (12)

El paludismo es la parasitosis más relevante en el mundo, debido a su prevalencia y morbimortalidad. La afectación hepática en la malaria se objetiva fundamentalmente en relación a *P. falciparum*, y su espectro clínico puede ir de la hepatitis leve a la insuficiencia hepática aguda grave.(14) Esto último es importante ya que, aunque es infrecuente, constituye una causa de las pocas causas tratables de hepatitis fulminante, y ha de tenerse en cuenta en el contexto epidemiológico adecuado. La ictericia es muy y suele ser multifactorial. Sin embargo, si es a expensas de la fracción conjugada y se acompañan de una elevación moderada o importante de ALT, ha de hacer sospechar el diagnóstico de hepatitis malárica. En la biopsia hepática es excepcional encontrar el parásito, por lo que el diagnóstico de confirmación ha de basarse, idealmente, en la observación directa del plasmodio en sangre (gota gruesa), o mediante pruebas serológicas. El tratamiento de los casos graves ha de ser con quinina endovenosa y doxiciclina.

HELMINTOS.

Esquistosomiasis. Se estima que las distintas formas clínicas de esquistosomiasis (o bilharziosis) afectan a más de 200 millones de personas. La afectación hepática es especialmente relevante en asociación a *S. mansoni* y *S. japonicum*, y supone una de las principales causas de hipertensión portal en el mundo. (15).El contagio ocurre a través del contacto de piel o mucosas con agua o alimentos contaminados con la forma larvaria del parásito. La forma adulta, ya desde hígado, migra hepatofugalmente por el sistema venoso porta y mesentérico, donde se instala. Desde allí produce una gran cantidad de huevos, que embolizan las vénulas perisinusoidales, o que son excretados en heces. La enfermedad aguda por esquistosoma se presenta en forma de síndrome febril inespecífico, generalmente autolimitado, en el que puede observarse una hepatitis reactiva leve. En la afectación crónica hepática, se produce una respuesta granulomatosa centrada en el huevo parasitario (Figura 2), que posteriormente da lugar a una marcada fibrosis portal y perilobular que, tras un período de latencia variable (5-15 años), genera un síndrome de hipertensión portal pre-hepático. Por todo ello, la principal complicación clínica es la hemorragia por varices esofágicas o fúndicas, en general con mejor tolerancia que en el paciente cirrótico. El hiperesplenismo casi constante en fases avanzadas, produce ascitis y edemas. La ictericia y la encefalopatía hepática son infrecuentes. Hay que considerar, en cualquier caso, que la coinfección con el virus B o el C es frecuente, lo que empeora significativamente el pronóstico. La ecografía abdominal muestra un marcado engrosamiento de las paredes de las ramas portales, en ocasiones con la imagen típica en tubería. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante observación del patógeno en heces o biopsia hepática, mediante detección serológica o por PCR. El pronóstico a largo plazo es mucho mejor que en la cirrosis hepática (salvo cuando existe coinfección, como se ha comentado). El tratamiento se basa en praziquantel.

Fasciola hepática. Este parásito es un tremátodo con forma de hoja que infesta fundamentalmente el ganado. El hombre adquiere la cercaria tras la ingestión de berros y otras plantas acuáticas contaminadas. De la pared intestinal, la larva migra a través de la cavidad peritoneal y de la cápsula de Glisson hasta el hígado. En la fase aguda, la migración de la larva a través del parénquima en dirección al árbol biliar produce necrosis hemorrágica y hepatitis. Clínicamente cursa con síndrome febril, dolor en hipocondrio derecho, urticaria y hepatoesplenomegalia. El hemograma evidencia eosinofilia y elevación moderada de transaminasas. En la fase crónica se producen cambios inflamatorios crónicos en parénquima y vía biliar, en respuesta a la presencia de la forma adulta del parásito, que infesta el árbol biliar intra y extrahepático. La ecografía puede mostrar estas formas adultas en vía biliar; en ocasiones aparecen también abscesos nodulares peribiliares múltiples. El diagnóstico suele ser serológico, ya que la detección del parásito en heces, aunque específica, es poco sensible. El tratamiento de elección es el biothinol, o el triclabendazol cuando el primero no está disponible.

Clonorchis sinensis. Éste tremátodo es endémico en China, Japón y sudeste asiático. El contagio en hombres se produce mediante ingestión de pescado crudo. La infección suele manifestarse en forma de dolor epigástrico e hipocondrio derecho, con fiebre, hepatomegalia, eosinofilia y elevación de fosfatasa alcalina. La forma adulta prolifera en árbol biliar, pudiendo dar como complicaciones abscesos y litiasis. Puede llegar a evolucionar a cirrosis biliar, y los pacientes infestados tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar un colangiocarcinoma. El diagnóstico se basa en la detección del parásito en heces, y el tratamiento de elección es el praziquantel.

Equinococosis. Los equinococos son cestodos que producen afectación hepática. El 90% de las equinococosis son por *E. granulosus*. El huésped principal de este parásito es el perro, y el ganado suele ser el huésped intermediario; de ahí que sea más frecuente en zonas rurales ganaderas. El hombre actúa como huésped accidental, al ingerir los huevos del parásito. El equinococo llega a hígado por vía ascendente biliar. En el parénquima hepático, el parásito da lugar al típico quiste hidatídico de 3 capas. El lóbulo derecho se afecta en un 75% de los casos; un tercio de las veces sólo se objetiva un quiste único. La evolución suele ser lenta, y manifestarse entre los 5 y los 30 años de la infestación, aunque en muchas ocasiones hoy día es un hallazgo incidental.(17). Las manifestaciones clínicas se asocian a rotura del quiste (parcial o completa), y se expresan en forma de fiebre, dolor, y/o urticaria. A veces, la rotura puede hacerse hacia vía biliar, dando ictericia obstructiva. En otras ocasiones, el paciente únicamente refiere un síndrome constitucional. El diagnóstico es de imagen (ecografía o TC) y serológico. El tratamiento puede ser quirúrgico o mediante procedimientos percutáneos (terapia denominada PAIR). La superioridad teórica de uno u otro es actualmente controvertida, y la elección dependerá fundamentalmente de la experiencia y recursos de cada centro.

La infección por *E. multilocularis* es rara pero muy grave. El huésped principal es el zorro, que elimina el parásito en heces. El hombre se contagia por consumo de agua o alimentos contaminados o por contacto con las pieles del animal. A diferencia de lo que ocurría con el *E.*

granulosus, el *E. multilocularis* tiene un crecimiento intrahepático infiltrativo e invasivo que simula el comportamiento de un carcinoma, pudiendo incluso metastatizar por vía hematógena a otros órganos (pulmón, hueso, sistema nervioso central). En este sentido, suele contrastar el comportamiento local agresivo de la enfermedad con el estado general relativamente conservado que presenta el paciente que la padece. Se presenta la mayoría de las ocasiones como ictericia, prurito y hepatomegalia dura, aunque con frecuencia el diagnóstico es incidental. En el análisis de sangre, la presencia de una marcada eosinofilia puede ayudar a orientar el diagnóstico. Las pruebas de imagen suelen identificar una o varias imágenes nodulares mal definidas, con crecimiento infiltrativo, difíciles de diferenciar de metástasis. El diagnóstico de confirmación se hace mediante serología específica o PCR. Dado que la enfermedad suele diagnosticarse en fases avanzadas, el pronóstico sin tratamiento es muy malo, con supervivencias a los 10 años menores del 10%. Con un tratamiento multidisciplinar adecuado, sin embargo, el pronóstico mejora significativamente. El tratamiento crónico con albendazol o mebendazol retrasa en la mayoría de pacientes la progresión de la enfermedad. El único tratamiento curativo es la cirugía, aunque son pocos los pacientes con lesión reseccable al diagnóstico. En los casos irresecables, o en los pacientes de alto riesgo, los procedimientos percutáneos (como la ablación) son alternativas válidas, aunque paliativas. En caso de problemas biliares compresivos graves y recurrentes, o cuando se ha establecido una cirrosis biliar, el rescate mediante trasplante hepático ha dado buenos resultados en pacientes seleccionados, con supervivencias a los 5 años del 58-65%.

ABSCESO HEPÁTICO.

El absceso hepático consiste en una inflamación purulenta más o menos circunscrita del parénquima hepático. Pueden ser causados por muchos y variados microorganismos (Tabla 1). Éstos pueden llegar al parénquima por vía hematógena en sepsis graves, o por vía portal en pyleflebitis de origen apendicular o colónico; por vía biliar ascendente; por extensión desde abscesos en órganos contiguos; o por inoculación directa (traumatismos, cirugía, procedimientos percutáneos). Aunque tradicionalmente ha sido la pyleflebitis el proceso que más frecuentemente se ha asociado a absceso hepático, hoy en día la mayoría de abscesos se relacionan con infecciones biliares. Los abscesos hepáticos son mucho más frecuentes en determinadas situaciones tales como la diabetes, el alcoholismo, el tratamiento crónico con corticoides, etc. Los abscesos hepáticos pueden ser únicos (60%) o múltiples (40%), monomicrobianos o polimicrobianos. Los únicos son más frecuentemente polimicrobianos (65%), mientras que los múltiples suelen ser monomicrobianos (70%). Los gérmenes más frecuentemente aislados en los abscesos son las bacterias Gram negativas, especialmente *E. coli*. Se ha de sospechar la presencia de anaerobios si ha existido manipulación endoscópica o quirúrgica de la vía biliar, o en caso de focos infecciosos colónicos o pélvicos concomitantes. En zonas tropicales y subtropicales siempre se ha de sospechar la etiología amebiana. En pacientes inmunodeprimidos, especialmente si hay afectación concomitante en bazo, hay que tener siempre en cuenta la posibilidad de que se trate de una candidiasis. En un 10-15% de los casos no se llega a un diagnóstico etiológico definitivo.

La manifestación principal es la fiebre, muchas veces en agujas. Suele acompañarse de dolor en hipocondrio derecho (espontáneo y a la puño-percusión), leucocitosis y elevación de enzimas colestásicas. Sin embargo, en aproximadamente la mitad de los casos, la fiebre se acompaña solo de un síndrome constitucional, sin otros datos clínicos que orienten a un origen hepático. En sus formas más graves, debuta en forma de complicación (rotura, trombosis vascular, sepsis).

La radiografía pulmonar simple puede presentar alteraciones típicas (elevación del hemidiafragma derecho, infiltrado basal, derrame pleural) que, si bien pueden orientar el diagnóstico, también pueden retrasarlo, si se confunden con una neumonía. La ecografía o TC abdominal permiten identificar, localizar y caracterizar una o más lesiones hipo o anecoicas heterogéneas, y guiar la punción con fines diagnósticos y a veces, terapéuticos. La confirmación etiológica a partir de la punción del absceso, no siempre fácil. Ante la más mínima sospecha de que pueda tratarse de un absceso amebiano, se ha de solicitar una serología específica. También hay que tener en cuenta la posibilidad de una candidiasis hepática.

El tratamiento de los abscesos bacterianos se basa en antibioterapia endovenosa durante 10-14 días, seguida de un tratamiento oral al menos 3-4 semanas. El absceso amebiano responde muy bien al tratamiento con metronidazol. La respuesta de la candidiasis hepatoesplénica a amfotericina endovenosa, seguida de fluconazol oral, es variable. La monitorización del curso de la infección y la eficacia del tratamiento, mediante ecografía o TC, facilita el manejo terapéutico. En caso de abscesos grandes, puede realizarse de manera adyuvante una aspiración guiada por imagen. La cirugía hoy en día se reserva para los abscesos de gran tamaño en localizaciones de difícil acceso a la punción y en los abscesos complicados (rotura, sepsis grave).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA.

Bhalla A, Suri V, Singh V. Malarial hepatopathy. *J Postgrad Med* 2006;52:5-20.

Bosch W, Heckman MG, Diehl NN, et al. Association of Cytomegalovirus Infection and Disease With Death and Graft Loss After Liver Transplant in High-Risk Recipients. *Am J Transplant* 2011. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03618.[Epub ahead of print].

Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:497-502

Casafont F. Profilaxis de las infecciones víricas y fúngicas en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:101-6.

Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, et al. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004886

Gray DJ, Ross AG, Li YS, et al. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ* 2011;342:2651.

Jacob JT, Mehta AK, Leonard MK. Acute forms of tuberculosis in adults. *Am J Med* 2009;122:12-7.

Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1032.

Köksal D, Köksal AS, Köklü S, et al. Primary tuberculous liver abscess: a case report and review of the literature. *South Med J* 2006;99:393-5.

Linares L, Sanclemente G, Cervera C, et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients. *Transplant Proc* 2011;43:2145-8.

Lopez-Zeno JA, Keith LG, Berger GS. The Fitz-Hugh-Curtis syndrome revisited. Changing perspectives after half a century. *J Reprod Med* 1985;30:567-82

Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1993-2000

McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, et al. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:376-86

Poles MA, Dieterich DT. Infections of the liver in HIV-infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 200;14:741-759

Salles JM, Salles MJ, Moraes LA, et al. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:893-901

Sikuler E, Guetta V, Keynan A, et al. Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia. A prospective study. *Arch Intern Med* 1989;149:2246-8

Zaidi SA, Singer C. Gastrointestinal and hepatic manifestations of tickborne diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2002;34:1206-12.

BACTERIAS AEROBIAS GRAM-NEGATIVAS

- *E. coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter sp.*
- *Pseudomonas sp.*
- *Citrobacter sp.*
- *Morganella sp.*
- *Proteus sp.*
- *Salmonella sp.*
- *Yersinia sp.*
- *Burkholderia pseudomallei.*

BACTERIAS AEROBIAS GRAM-POSITIVAS

- *Streptococcus milleri*, otros estreptococos
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus sp.*

BACTERIAS ANAEROBIAS

- *Bacteroides sp.*
- *Fusobacterium sp.*
- *Peptococcus sp.*
- *Prevotella sp.*
- *Clostridium sp.*
- *Actinomices sp.*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter sp.*
- *Pseudomonas sp.*
- *Citrobacter sp.*

OTROS MICRORGANISMOS

- Bacterias: *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella sp.*
- Hongos: *Candida sp.*
- Parásitos: *Entamoeba histolytica*, *Fasciola hepatica*

Tabla 1. Gérmenes causantes de absceso hepático

AFECCIÓN HEPÁTICA EN ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Rosa Martín Mateos.

Servicio de Gastroenterología

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Universidad de Alcalá

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III

Agustín Albillos Martínez

Catedrático de Medicina

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid

Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá

Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III

El hígado realiza funciones imprescindibles para el organismo relacionadas con el metabolismo, la inmunidad y el almacenamiento y síntesis de sustancias. Para llevarlas a cabo, debe relacionarse con múltiples órganos y sistemas, y de esta interacción deriva su implicación en diversas enfermedades sistémicas. Aunque en muchos casos la participación del hígado se manifiesta como fluctuaciones de escasa relevancia en las transaminasas o en las enzimas de colestasis, en otras ocasiones se producen cuadros clínicos graves, como fallo hepático fulminante o hipertensión portal. Por tanto, el clínico debe recordar que situaciones clínicas, como una hipertransaminasemia o hipertensión portal, que generalmente suelen atribuirse a una enfermedad propiamente hepática, pueden ser la manifestación hepática de una enfermedad sistémica.

1. ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y VASCULITIS

En este epígrafe consideraremos las manifestaciones hepáticas de enfermedades reumatológicas como el **lupus eritematoso sistémico**, la **artritis reumatoide**, el **síndrome de Sjogren**, la **esclerosis sistémica** o la **espondilitis anquilosante**. También se incluyen **vasculitis** como la **panarteritis nodosa**.

1.1. Alteraciones de la bioquímica hepática en enfermedades reumatológicas y vasculitis

No es infrecuente que durante el curso de muchas de estas enfermedades se produzcan elevaciones enzimáticas transitorias de forma paralela a la actividad de la enfermedad. Así en el **lupus eritematoso sistémico**, donde la afectación hepática, aunque no incluida dentro de los criterios diagnósticos (1), es muy frecuente, pueden producirse fluctuaciones enzimáticas hasta en el 25-50% de los pacientes (2-4). Suelen ser elevaciones moderadas (menores de 2-4 veces el límite alto de la normalidad) de transaminasas (GOT/GPT) y fosfatasa alcalina (3,5-6). En la mayoría de los casos, la biopsia hepática no muestra hallazgos específicos que justifiquen estas fluctuaciones.

En la **artritis reumatoide**, estas alteraciones analíticas se producen en porcentajes algo variables (5-77%), y generalmente a expensas de un aumento de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (2,5,6). A pesar de la erosión y deformidad ósea que caracterizan la artritis reumatoide, y de que las elevaciones de fosfatasa alcalina y GGT se relacionan con exacerbaciones de la enfermedad, algunos autores han podido demostrar que la fuente principal de fosfatasa alcalina en estos casos es hepática (7).

También en la **espondilitis anquilosante**, en el **síndrome de Sjogren** y la **panarteritis nodosa**, se han detectado elevaciones enzimáticas, generalmente moderadas y asintomáticas de transaminasas y fosfatasa alcalina.

1.2. Enfermedades hepáticas primarias asociadas a patologías reumatológicas y vasculitis

- **Hepatitis autoinmune**: se asocia con **lupus eritematoso sistémico** en un 2,7% de los pacientes (8), y puede plantear problemas en el diagnóstico diferencial con la denominada "hepatitis asociada a lupus". No confundir estas dos patologías es fundamental, ya que la hepatitis asociada a lupus presenta un curso más benigno que la hepatitis autoinmune y su tratamiento no requiere el uso de esteroides (9). En estos casos, el estudio histológico y la presencia de anticuerpos antiribosomales P (que no aparecen en la hepatitis autoinmune), pueden ayudar a clarificar el diagnóstico.

También se han descrito casos, aunque en menor proporción que en el lupus, de pacientes con hepatitis autoinmune y **artritis reumatoide** o **síndrome de Sjogren** primario (5).

- **Cirrosis biliar primaria**: se ha visto asociada a casos de **lupus eritematoso sistémico** (2,7%) y **artritis reumatoide** (1,8-5,6%) (10), pero los porcentajes más elevados se encuentran en pacientes con **esclerodermia** (7-12%) y **síndrome de Sjogren** (6,6-8,8%) (5).

La **esclerodermia**, es un enfermedad del tejido conectivo caracterizada por el desarrollo de fibrosis. Afecta a la piel y puede involucrar en su forma difusa a otros órganos como el corazón, los pulmones, los riñones o el tracto digestivo. Los pacientes diagnosticados cirrosis biliar primaria y esclerodermia suelen presentar la forma cutánea limitada y anticuerpos antimitocondriales y anticentrómero positivos.

Por su parte los pacientes con **síndrome de Sjogren** y anticuerpos antimitocondriales positivos, presentan en su mayoría (92%) hallazgos histológicos compatibles con cirrosis biliar primaria en la biopsia hepática. Por este motivo, la presencia de anticuerpos antimitocondriales y alteraciones en la bioquímica hepática en pacientes con síndrome de Sjogren debe hacernos sospechar la presencia de cirrosis biliar primaria (5).

-Hepatitis virales: diversos autores han demostrado una prevalencia mayor que en la población general de infección crónica por el virus de la hepatitis C en pacientes con **síndrome de Sjogren** (12-19%) (11-13), y de hepatitis crónica B en pacientes diagnosticados de **panarteritis nodosa** (10-20%) (6).

-Hígado graso: se ha demostrado una elevada prevalencia en pacientes con **lupus eritematoso sistémico** y **síndrome de Sjogren**.

1.3. Hepatotoxicidad por fármacos

Algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas o vasculitis, pueden producir alteraciones histológicas y/o de los enzimas hepáticos mediante diversos mecanismos que se indican en la **tabla 1**. En ocasiones se producen elevaciones transitorias de transaminasas que remiten al suspender el fármaco, pero en otras, pueden favorecer el desarrollo de fibrosis, fallo hepático crónico o hepatitis fulminante.

Un caso de particular importancia es el del **metotrexato**, ya que su utilización a largo plazo se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar fibrosis y cirrosis en pacientes con artritis reumatoide (14,15). A día de hoy, este riesgo, con las dosis habitualmente utilizadas, parece ser muy bajo (16, 17). No obstante, los expertos recomiendan monitorizar analíticamente la función hepática mientras se utilice este fármaco (5).

1.4. Enfermedad vascular hepática:

-Hiperplasia nodular regenerativa: Se caracteriza por la aparición difusa de pequeños nódulos regenerativos y fibrosis en el parénquima hepático (18). En el **lupus eritematoso sistémico**, la **artritis reumatoide** y el **síndrome de Felty** principalmente, se ha visto una mayor prevalencia de hiperplasia nodular regenerativa con respecto a la población general (2).

-Budd-Chiari: La presencia de anticuerpos antifosfolípido y el desarrollo de complicaciones trombóticas en el territorio de las venas suprahepáticas han sido descritos por Pomeroy y Avebuch en pacientes con **lupus** (19,20).

-Infarto hepático y necrosis masiva: Se han publicado casos en pacientes con **lupus** y anticuerpos antifosfolípido positivos (21), y en vasculitis como la **panarteritis nodosa** (22).

1.5. Otras manifestaciones:

-Ascitis: Puede aparecer hasta en un 11% de los pacientes con **lupus eritematoso sistémico** como manifestación de inflamación peritoneal (serositis) (2).

-Hepatomegalia: Es un hallazgo tan frecuente en la **enfermedad de Still del adulto** (forma sistémica aguda de artritis reumatoide) que está incluida dentro de los criterios diagnósticos. También es muy habitual encontrarla en pacientes con **síndrome de Felty** (leucopenia, esplenomegalia y artritis reumatoide) donde aparece hasta en el 42-67% de los casos (5).

2. ENFERMEDADES ENDOCRINAS

En este epígrafe consideraremos las manifestaciones hepáticas de enfermedades relacionadas con alteraciones de la función tiroidea (tanto por exceso: enfermedad de Graves y tirotoxicosis, como por defecto: tiroiditis y mixidema), la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la disfunción de las glándulas adrenales (enfermedad de Addison y síndrome de Cushing) y algunos trastornos de las hormonas sexuales.

2.1. Alteraciones de la bioquímica hepática en relación con la disfunción hormonal

a) Se pueden producir elevaciones transitorias de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta en un tercio de los pacientes con **enfermedad de Graves**, pero generalmente estas fluctuaciones no tienen significación clínica (23). Por otra parte, en la **tirotoxicosis**, la afectación hepática es bastante frecuente y puede manifestarse en forma de lesión hepatocelular (aumento de transaminasas) o colestásica (aumento de fosfatasa y GGT); incluso se han descrito casos de fallo hepático fulminante en este contexto (24).

b) Una causa bien establecida de aumento moderado de transaminasas, es la **enfermedad de Addison**, aunque esta alteración suele remitir progresivamente al iniciar el tratamiento con glucocorticoides.

2.2. Enfermedades hepáticas primarias asociadas a patologías endocrinas

-Hepatitis autoinmune: Se ha relacionado con otras enfermedades de etiología autoinmune como la enfermedad de **Graves** y el **hipotiroidismo**.

-Cirrosis biliar primaria: En algunas series, hasta un 10-25% de los pacientes presentan además **hipotiroidismo**.

-Colangitis esclerosante primaria: Saarien y cols. demostraron una mayor incidencia de **enfermedad de Graves, tiroiditis de Ryedel y tiroiditis de Hashimoto** en estos pacientes, si bien, la coexistencia de estas patologías, no modificaba el pronóstico ni la presentación clínica de la colangitis esclerosante primaria (25).

-Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: La denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico, comprende un espectro patológico que abarca desde cuadros benignos como la esteatosis, hasta la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. La **diabetes mellitus tipo II** es un componente fundamental del **síndrome metabólico**, que a su vez predispone a la aparición de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Además se ha demostrado una mayor incidencia de estas patologías en pacientes con **hipotiroidismo, síndrome de Cushing, déficit de hormona del crecimiento** o situaciones de hiperandrogenismo como el **síndrome de ovarios poliquísticos**.

-Hepatopatía glucogénica: se caracteriza por el depósito hepático de glucógeno en pacientes con **diabetes mellitus tipo 1** mal controlada. Se manifiesta por la presencia de hepatomegalia y aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina. Suele remitir siguiendo un control glucémico riguroso (26).

2.3. Hepatotoxicidad por fármacos

Los fármacos que se relacionan con mayor riesgo de toxicidad hepática son el **propiltiouracilo**, y el **metimazol**, ambos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo.

La toxicidad por propiltiouracilo ha sido ampliamente estudiada desde hace años (27-28) y se sabe que puede producir desde simples fluctuaciones de la bioquímica hepática hasta hepatitis fulminante. Por este motivo, es imprescindible realizar controles analíticos periódicos y suspender el fármaco ante la aparición de los primeros signos de fallo hepático. El metimazol, aunque menos hepatotóxico que el propiltiouracilo (27% vs 7%) (29), puede dar lugar a alteraciones de tipo colestásico que en ocasiones persisten meses después de su suspensión.

2.4. Otras manifestaciones

-Ascitis: la aparición de ascitis refractaria en pacientes con cirrosis, puede estar relacionada en algunos casos con la existencia de **hipotiroidismo** no tratado. Incluso, pacientes no cirróticos, pueden desarrollar ascitis por congestión centrozonal y fibrosis hepática secundaria a insuficiencia cardíaca derecha. Este fenómeno se conoce como ascitis mixedematosa, y característicamente presenta una celularidad de predominio linfocítico y una elevada concentración de proteínas con gradiente sero-ascítico de albúmina bajo (30).

3. ENFERMEDADES ONCO-HEMATOLÓGICAS

En este epígrafe consideraremos las manifestaciones hepáticas de enfermedades hematológicas, tanto benignas (anemias hemolíticas, hemoglobinuria paroxística nocturna, púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemolítico urémico), como malignas (leucemias, linfomas y síndromes mieloproliferativos crónicos).

3.1. Alteraciones de la bioquímica hepática en enfermedades onco-hematológicas

-En el **linfoma de Hodgkin**, la alteración analítica más frecuente es la elevación de la fosfatasa alcalina, que puede estar presente hasta en el 44% de los casos (33). El aumento enzimático suele ser moderado, y tiende a ser mayor en fases avanzadas de la enfermedad.

Puede haber colestasis en relación con la infiltración hepática directa, obstrucción biliar extrínseca, hemólisis, reactivación de hepatitis virales o hepatotoxicidad por fármacos. Una causa especial de colestasis grave en los pacientes con linfoma de Hodgkin, es el denominado síndrome de desaparición de los ductos biliares. Se produce cuando la infiltración hepática por células malignas provoca isquemia por compresión sinusoidal (37). Se caracteriza por la destrucción irreversible de los pequeños ductos biliares intrahepáticos y suele conducir a una un fallo hepático severo y fulminante.

-En el **linfoma no Hodgkin** es más frecuente que en el de tipo Hodgkin la infiltración hepática y la obstrucción extrahepática. Los pacientes pueden presentar elevaciones moderadas de la fosfatasa alcalina y hepatomegalia. Otras veces, la afectación se manifiesta como fallo hepático fulminante producido por mecanismos similares a los del linfoma de Hodgkin, así como en el **síndrome de Richter** (transformación de una leucemia linfática crónica en un linfoma no Hodgkin de alto grado) (38).

-En las **leucemias agudas**, la afectación hepática suele ser asintomática. Se ha demostrado que existe infiltración en la autopsia de un 95% de pacientes con leucemia linfocítica aguda y en el 75% de aquellos con leucemia mieloide. Cuando esta infiltración es masiva puede manifestarse como fallo hepático fulminante.

3.2. Enfermedades hepáticas primarias asociadas a patologías hematológicas

-Hepatitis virales: Los pacientes portadores del virus de la **hepatitis B** que reciben tratamiento quimioterápico en el contexto de su enfermedad hematológica, presentan un elevado riesgo de reactivación viral (34). Esta circunstancia ha sido ampliamente estudiada en el caso de los pacientes tratados con **rituximab**. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal anti CD 20 utilizado en enfermedades reumatológicas y oncológicas como el linfoma no Hodgkin de células B y la leucemia linfática crónica. Se han descrito múltiples casos de reactivación viral que han dado lugar a fallo hepático fulminante, por lo que las guías clínicas actuales recomiendan realizar profilaxis con Lamivudina o análogos de nucleósidos/nucleótidos (Entecavir o Tenofovir) en estos pacientes (35).

3.3. Alteraciones vasculares

-Enfermedad venooclusiva: también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal, es una conocida complicación del tratamiento quimioterápico a altas dosis que se utiliza previo al trasplante de médula ósea. El cuadro clínico característico aparece típicamente entre la segunda y tercera semanas tras el trasplante y se caracteriza por hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa y ascitis. El tratamiento no es específico y se basa en medidas de soporte (36).

-Hiperplasia nodular regenerativa: se asocia a múltiples patologías hematológicas como la púrpura trombocitopénica idiopática, la policitemia vera, la trombocitosis esencial, la anemia de células falciformes, la magroglubulinemia de Waldenström, la metaplasia mieloide, el mieloma múltiple, las leucemias crónicas mieloides y linfoides y el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Puede cursar de forma asintomática, pero cuando produce manifestaciones clínicas, estas suelen estar relacionadas con la hipertensión portal.

-Síndrome de Budd-Chiari y trombosis portal: Ambas entidades son frecuentes complicaciones en los trastornos mieloproliferativos crónicos, y en especial, en la **Policitemia Vera** y la **trombocitosis esencial**. La **Hemoglobinuria paroxística nocturna** también se asocia con complicaciones trombóticas tanto en el territorio portal como en los vasos suprahepáticos debido a la liberación de material protrombótico después de la hemólisis (38). En el **síndrome hemolítico urémico** y la **púrpura trombótica trombocitopénica**, se ha descrito también un caso de síndrome de Budd-Chiari durante el postparto (39).

3.4. Otras manifestaciones:

-Hepatomegalia: es un hallazgo característico en la **leucemia aguda linfoblástica**, el **mieloma múltiple** y las crisis hepáticas de los pacientes con **anemia de células falciformes** (ictericia, hepatomegalia, fiebre y dolor en hipocondrio derecho). También es frecuente en la **leucemia mieloide aguda**, la **leucemia de células peludas** (aparece en el 40% de los pacientes) y asociada a esplenomegalia en las **anemias hemolíticas**.

-Linfoma hepatoesplénico de células T: es un tumor infrecuente pero muy agresivo, relacionado con pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal.

4. OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

4.1. SARCOIDOSIS:

Es una enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes. La afectación hepática no es infrecuente, pero en la mayoría de los casos cursa de manera **asintomática**. Los granulomas se localizan en los espacios porta, y hasta en un 35% puede haber alteraciones enzimáticas fundamentalmente a expensas de la **fosfatasa alcalina** (40).

Puede aparecer **ictericia** en relación con 2 mecanismos:

-Obstrucción extrahepática por granulomas de los ganglios linfáticos hiliares

-Colestasis intrahepática crónica: en ocasiones puede simular cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria. Suele cursar con hepatoesplenomegalia, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, e importante elevación de la fosfatasa alcalina. La respuesta a los corticoides es variable.

La **hipertensión portal**, aunque muy infrecuente, puede producirse por dos mecanismos:

-Hipertensión portal presinusoidal por la presencia de granulomas en los espacios porta.

-Hipertensión portal por trombosis de las venas suprahepáticas (Síndrome de Budd-Chiari) debido a su compresión extrínseca granulomatosa (41-43).

Dada la baja prevalencia de enfermedad hepática clínicamente significativa, y la pobre respuesta al tratamiento con corticoides, la presencia de granulomas hepáticos no suele requerir tratamiento específico.

4.2. AMILOIDOSIS

La amiloidosis es una patología caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares. Según el tipo de proteína implicada hablamos de amiloidosis primaria o AL, amiloidosis secundaria o AA y la asociada a diálisis con depósito de β -2 microglobulina.

El hígado puede verse afectado tanto en la amiloidosis primaria (en el 54-70% de los casos) como en la secundaria (18%) (45-46). Los hallazgos más habituales son **hepatomegalia** y elevación moderada de la **fosfatasa alcalina**. Mucho menos frecuente es la aparición de **fallo hepático fulminante**, que se asocia principalmente con amiloidosis de tipo AL (47-49), y de forma excepcional con el tipo AA (50-51).

CONCLUSIONES

El hígado puede afectarse en un gran número de enfermedades sistémicas. Las manifestaciones clínicas derivadas de su participación son muy variables. Es importante recordar que una alteración del perfil bioquímico hepático o incluso el desarrollo de manifestaciones de hipertensión portal pueden ser la expresión hepática de una enfermedad sistémica .

Tabla 1: Fármacos hepatotóxicos en pacientes con enfermedades reumatológicas.

FÁRMACO	ALTERACIÓN	SIGNIFICADO CLÍNICO
AINEs (incluyendo AAS)	↑ GOT/GPT	Asintomático Desaparece al suspender el fármaco
Penicilamina Sulfasalazina	↑ GOT/GPT y/o ↑ Fosfatasa alcalina	Reacción de hipersensibilidad Desaparece al suspender el fármaco
Leflunomida	↑ GOT/GPT	Desaparece al suspender el fármaco
Metotrexate	↑ GOT/GPT	Desarrollo de fibrosis/cirrosis
Anti-TNF α (Infliximab, adalimumab, etanercept)	↑ GOT/GPT	Reactivación del virus de la hepatitis B Hepatitis autoinmune

* Adaptado de (5)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271-1277
2. Malnick S, Melzer E, Sokolowski N, Basevitz A. The involvement of the liver in systemic diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jan;42(1):69-80.
3. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2159-2164.
4. Satapathy SK, Bernstein D. Dermatologic disorders and the liver. *Clin Liver Dis.* 2011 Feb;15(1):165-182.
5. Schlenker C, Halterman T, Kowdley KV. Rheumatologic disease and the liver. *Clin Liver Dis.* 2011 Feb;15(1):153-164.
6. H. Hodgson. The liver in systemic disease. En J. S. Dooley, A. Lok, A. Burroughs, E. J. Heathcote eds. *Sherlock's Diseases of the liver and biliary system*, Twelfth Edition. Blackwell Publishing Ltd. 2011. P 615-631.
7. Thompson PW, Houghton BJ, Clifford C, Jones DD, Whitaker KB, Moss DW. The source and significance of raised serum enzymes in rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1990 Aug;76(280):869-879.
8. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, Sato N, Abe H, Aoki Y, Hoshi T, Hashimoto H. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver.* 2000 Oct;20(5):366-733.
9. Kaw R, Gota C, Bennett A, Barnes D, Calabrese L. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2006 Apr;51(4):813-818.
10. Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y. Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine.* 2007 May;74(3):279-281.
11. Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Parés A, Forns X, Brito-Zerón P, Nardi N, Vazquez P, Vélez D, Arias I, Bové A, Plaza J, Rodés J, Font J. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1593-9159.
12. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Muñoz FJ, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M. Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis.* 1997 Mar;56(3):173-175.
13. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C, Bologna C, Bourrat L, Combe B, Blanc F, Sany J. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 1996 Jul;39(7):1166-1171.
14. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol.* 1992 Feb;19(2):229-233.

15. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):883-915.
16. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1100-1104.
17. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-335.
18. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*. 1990 May;11(5):787-797.
19. Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, Arneson P, Mahowald ML. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. *Gastroenterology*. 1984 Jan;86(1):158-161.
20. Averbuch M, Levo Y. Budd-Chiari syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis*. 1986 May;45(5):435-437.
21. Mor F, Beigel Y, Inbal A, Goren M, Wysenbeek AJ. Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum*. 1989 Apr;32(4):491-495.
22. Bailey M, Chapin W, Licht H, Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998 Dec;27(4):747-782, v-vi.
23. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Endocrine diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011 Feb;15(1):55-67.
24. Choudhary AM, Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Dec;29(4):318-321.
25. Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3195-3199.
26. Rogal SS, Ukomadu C, Levy BD, Loscalzo J. Clinical problem-solving. A sweet source of abdominal pain. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1762-1767.
27. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jun;82(6):1727-33.
28. Westphal SA. Hepatotoxicity from propylthiouracil. *South Med J*. 1994 Sep;87(9):943-947.
29. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2157-2162.
30. De Castro F, Bonacini M, Walden JM et al. Myxedema ascites: report of two cases and review of the literature. *J. Clin. Gastroenterol* 1991; 13:411-414.
31. Memeo L, Pecorello I, Ciardi A, Aiello E, De Quarto A, Di Tondo U. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Acta Oncol*. 1999;38(5):655-658.
32. Lei KI. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma*. 1998 Apr;29(3-4):293-299.
33. Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV, et al. Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1970;26:318-326.
34. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, Iwama K, Fujiwara H, Yamakura M, Takeuchi M. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4769-4776.
35. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):227-422.
36. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1992; 10: 197-214.
37. Guliter S, Erdem O, Isik M, Yamac K, Uluoglu O. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) in Hodgkin's disease: report of a case. *Tumori*. 2004 Sep-Oct;90(5):517-520.
38. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):709-716.
39. Shah A. Acquired hemolytic anemia. *Indian J Med Sci*. 2004 Dec;58(12):533-536.
40. Hsu HW, Belfort MA, Vernino S, Moake JL, Moise KJ Jr. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Budd-Chiari syndrome. *Obstet Gynecol*. 1995 May;85(5 Pt 2):839-843.
41. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, Jervoise N, Andreyev H, Devlin J. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;18(7):721-726.
42. Nataline MR, Goyette RE, Owensby LC, Rubin RN. The Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *JAMA*. 1978 Jun 23;239(25):2657-2658.
43. Russi EW, Banský G, Pfaltz M, Spinass G, Hammer B, Senning A. Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *Am J Gastroenterol*. 1986 Jan;81(1):71-75.
44. Delfosse V, de Leval L, De Roover A, Delwaide J, Honoré P, Boniver J, Detry O. Budd-Chiari syndrome complicating hepatic sarcoidosis: definitive treatment by liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3432-3434.
45. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S et al. The liver in systemic amyloidosis: insights from ¹²³I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 1998; 42:727-734.
46. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol* 1991; 22:904-907.

47. Varela M, De Las Heras H, Miquel R. Hepatic failure due to primary AL amyloidosis. *J Hepatol* 2003;39:290
48. Ales NC, Daniels JT, Frizell ER, Koff JM, Kaplan KJ, Wortmann GW. Multiple myeloma-associated amyloidosis manifesting as fulminant hepatic failure. *South Med J* 2001;94:1036-1038
49. Kabayashi T, Sato Y, Ichida T, Ito S, Yamamoto S, Oya H et al. Primary amyloidosis with liver hepatic failure and acute renal failure treated with emergency living-related liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2003;35:356-357
50. Altraif I, Handoo FA, Alsaad KO, Gublan A. Fatal Subacute Hepatic Failure in a patient with AA-Type Amyloidosis: Case Report. *Patholog Res Int*. 2010 May16;2010:648089
51. Köklü S, Odemiş B, Cengiz C, Yüksel O, Uskudar O, Turhan N. Fulminant hepatic failure due to secondary amyloidosis. *Dig Liver Dis*. 2006 Mar;38(3):208-210

HIGADO Y EMBARAZO

*Miguel Bruguera Cortada
Servicio de Hepatología
Hospital Clínic, Barcelona*

Introducción

Las gestantes pueden presentar cualquiera de las enfermedades hepáticas comunes, como hepatitis vírica o tóxica, y pueden presentar hepatopatías específicas del embarazo, que se caracterizan por aparecer durante el embarazo y desaparecer cuando éste ha finalizado. Algunas de estas enfermedades específicas del embarazo pueden comportar riesgos para la madre y para el feto. Finalmente, las mujeres embarazadas pueden presentar manifestaciones de una enfermedad hepática preexistente a la gestación, alguna de las cuales puede empeorar debido al embarazo (1-3) (Tabla 1). Las enfermedades infecciosas intercurrentes adquiridas durante el embarazo o que ya existían previamente pueden transmitirse al recién nacido y exigen la aplicación de medidas preventivas.

El reconocimiento de una enfermedad hepática en una embarazada suele hacerse por la observación de una elevación de las transaminasas o de la bilirrubina sérica, que nunca ocurren en un embarazo normal. La elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalinas o la disminución de la albúmina no deben interpretarse necesariamente como indicativas de enfermedad hepática, ya que pueden estar en relación con la gestación. La primera causada por la síntesis de una isoenzima de la fosfatasa alcalina por la placenta y la segunda debida a la hemodilución propia del embarazo (4). Algunos síntomas también son orientativos de que pueda existir una enfermedad hepática (Tabla 2)

Enfermedades propias del embarazo

Colestasis gravídica

Aparece en el tercer trimestre del embarazo, y a veces en el segundo, en el 0.5 – 1.5 % de las embarazadas europeas, pero es más común en mujeres chilenas (araucanas) y del sudeste asiático (5).

Se manifiesta por prurito, generalmente intenso y de predominio nocturno, que en un 10 % de los casos se sigue de la aparición de ictericia. Las transaminasas se elevan de manera variable, aunque en algunos casos alcanzan el rango habitual de las hepatitis agudas (> 1.000 UI/L). Las fosfatasa alcalinas se elevan poco (entre 2 y 3 veces) y las GGT generalmente se mantienen normales o muy poco elevadas. El elemento bioquímico más constante es la elevación de los ácidos biliares. En los casos en que hay ictericia los niveles de bilirrubina sérica no suelen sobrepasar los 6 mg/dl. Cuando la colestasis se alarga puede haber caída de la protrombina que se corrige con la administración de vitamina K. La colestasis se resuelve espontáneamente a las 48 – 72 horas después del parto (6).

Se trata de una enfermedad benigna para la madre, pero que puede comportar problemas al recién nacido, por lo que se recomienda que los embarazos con colestasis gravídica se atiendan en centros con experiencia en este problema. La intensidad de la colestasis es predictiva del riesgo para el feto (7).

Para hacer el diagnóstico de colestasis gravídica conviene efectuar en una embarazada con colestasis una ecografía abdominal para asegurar que no existe una patología biliar. En los casos con elevación marcada de las transaminasas conviene descartar mediante un examen serológico apropiado una hepatitis vírica y mediante la anamnesis una hepatitis tóxica. La escasa elevación de la GGT excluye en principio las demás causas de colestasis. En la figura 1 se incluye un algoritmo para el diagnóstico del prurito en una gestante. No es necesario efectuar una biopsia hepática, que solo mostraría en caso de efectuarse una colestasis pura.

El ácido ursodesoxicólico, a la dosis de 15 mg/Kg/día es eficaz en la mayoría de casos, para reducir el prurito, por lo que no hace falta dar colestiramina, que era el tratamiento habitual (8 – 16 g/d) (8,9).

Partos prematuros ocurren en el 20 – 40 % de los embarazos que cursan con colestasis gravídica, y en 1-3 % de casos hay muerte fetal. Debe vigilarse la protrombina del recién nacido para corregir su déficit con vitamina K en caso de que exista. Conviene inducir el parto a partir de la semana 37, ya que la mayoría de muertes fetales han sucedido en partos ocurridos en la semana 37 de gestación o más tarde (10)

Se interpreta que es debida a un fallo en la secreción biliar de los hepatocitos en relación a un defecto genético (mutación heterocigota de los genes ABC b4 y MDR 3) (11), asociado con factores ambientales, como un déficit de selenio. Por esta razón la colestasis recidiva en embarazos subsiguientes (12).

Esteatosis aguda del embarazo

Es una complicación propia del tercer trimestre del embarazo, caracterizada por una insuficiencia hepatocelular asociada a una esteatosis microvesicular de los hepatocitos (13). Antes de 1970 fallecían más del 90 % de los casos diagnosticados, mientras que actualmente la tasa de mortalidad materna se ha reducido a menos del 10 %. Esto se debe al reconocimiento de formas leves mediante la práctica generalizada de ecografías abdominales en las gestantes y al conocimiento de que la inducción precoz del parto o la práctica de una cesárea consigue detener la progresión de la enfermedad, así como también ha contribuido a la reducción de la mortalidad el mejor manejo de la insuficiencia hepatocelular grave en las unidades de cuidados intensivos. La mortalidad neonatal es del orden del 7 al 50 % (14).

La enfermedad se manifiesta de manera inespecífica, con náuseas, vómitos y dolor abdominal epigástrico. En las formas graves aparece encefalopatía, hipoglucemia, poliuria-polidipsia, coagulopatía de consumo e insuficiencia renal. En la tabla 3 se señalan los criterios clínicos para el diagnóstico de esteatosis aguda gravídica (15). Desde el punto de vista analítico se aprecia una elevación modesta de las transaminasas y de la bilirrubina, con anemia normocítica, leucocitosis y plaquetopenia, asociado a hiperuricemia e hipoprotrombinemia. No hay ictericia en las formas leves o diagnosticadas precozmente. La ecografía abdominal muestra, aunque no de modo constante, un patrón hiperecogénico difuso del hígado. En aproximadamente la mitad de los casos existen signos de toxemia

Generalmente estos datos clínico-analíticos y ecográficos permiten efectuar el diagnóstico y aplicar el tratamiento, que consiste en la inducción urgente del parto. Si existen dudas diagnósticas debe efectuarse una biopsia hepática, por vía transyugular, que mostrará un patrón de esteatosis microvesicular, preferentemente centrolobulillar, sin reacción inflamatoria, ni fenómenos de necrosis.

Si la coagulación está poco alterada es preferible efectuar si existe estrés fetal, una cesárea con anestesia epidural, para evitar que la anestesia general aumente la lesión hepática. En caso contrario se puede inducir in parto vaginal. Deben transfundirse plaquetas si la trombopenia es acentuada. La esteatosis desaparece rápidamente después del parto.

Las formas graves sin tratamiento progresan a encefalopatía hepática y causan la muerte de la paciente. La muerte puede ser debida a fenómenos hemorrágicos o infecciosos. En algunas pacientes con esteatosis gravídica cuya gravedad persiste después del parto se ha efectuado con éxito un trasplante hepático (16).

Se desconoce la causa exacta de la esteatosis aguda gravídica. Algunos casos inciden en mujeres que son heterocigotas para el gen de la cadena larga de la 3-hidroxiacil deshidrogenasa de la CoA (*long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase*, LCHAD), cuyos hijos son homocigotos para este defecto (17). Este defecto impide en los homocigotos la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (AG), con lo que los AG del feto pasan de la sangre de la madre, quien por ser heterocigota para este gen presenta una menor oxidación de los ácidos grasos. El exceso de ácidos grasos así generado es el que provocaría la expresión clínica de la enfermedad en la mujer embarazada.

La esteatosis aguda gravídica puede recidivar en embarazos ulteriores, aunque esto ocurre infrecuentemente (18). Las pacientes que han superado un episodio y desean quedarse nuevamente embarazadas deben ser informadas del riesgo de recidiva y seguidas de cerca durante el embarazo, con determinación frecuente (cada 15 días) de las pruebas hepáticas, plaquetas y función renal, durante el tercer trimestre (19). En caso de detectarse alguna anomalía la gestante debe ser sometida a una vigilancia estricta.

Toxemia gravídica

La toxemia gravídica incluye la preeclampsia y la eclampsia, que constituyen una enfermedad multisistémica del tercer trimestre que afecta principalmente el sistema nervioso central, los riñones y el hígado. Los dos signos principales son la hipertensión arterial y la proteinuria. La preeclampsia es relativamente frecuente y se observa entre el 1 y el 10 % de los embarazos, más frecuentemente en nulíparas. La eclampsia es menos frecuente (0.1 – 0.2 %) y se asocia a la presencia de convulsiones. El riesgo de recidiva de la toxemia en un embarazo ulterior oscila entre el 5 y el 10 %.

La patogenia es desconocida y se relaciona con la presencia de vasoespasmos arteriales, que causan una anemia hemolítica intravascular, aumento de las resistencias periféricas, responsables de la hipertensión arterial, y disfunción endotelial, responsable de la agregación plaquetar y del fibrinógeno en áreas dañadas.

La afectación hepática de la toxemia se puede expresar mediante el síndrome HELLP o en forma de hematomas o infartos hepáticos. En algunas pacientes con toxemia estas manifestaciones se asocian a esteatosis aguda gravídica.

Síndrome HELLP. El término HELLP es un acrónimo formado por las iniciales, en inglés, de los signos que caracterizan el síndrome: *Hemolysis, Elevated Liver enzymes y Low Platelet count*. Ocurre en el 10–20 % de los casos con toxemia.

El diagnóstico de síndrome HELLP exige el hallazgo de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: 1) hemólisis, que suele manifestarse por una hiperbilirrubinemia modesta (< 6 mg/dl), descenso de haptoglobina y unas LDH elevadas, que son más evidentes que la anemia, 2) unas transaminasas altas que generalmente no superan 700 UI/L, y 3) un recuento de plaquetas inferior a 100.000. Si solo se observan alteración de dos de los tres componentes se habla de un síndrome HELLP parcial (20,21).

Usualmente el síndrome se manifiesta entre las semanas 27 y 36 de la gestación, con dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, vómitos, astenia y los signos de eclampsia, hipertensión arterial y edemas. En los exámenes de laboratorio se constata la hipertransaminasemia y la anemia con plaquetopenia junto con hiperuricemia.

No suele efectuarse examen histológico en estos casos para el diagnóstico, aunque las lesiones del hígado en estas pacientes son muy características y consisten en el depósito de fibrina en los sinusoides de las áreas periportales, asociado a necrosis hepatocelulares hemorrágicas en estas zonas.

El tratamiento es la extracción fetal, lo más rápida posible. Si el síndrome aparece antes de la 34 semana de embarazo debe tratarse la toxemia y administrar dexametasona a la gestante para acelerar la maduración pulmonar del feto durante dos días antes de efectuar una cesárea (22).

La mortalidad materna en esta complicación alcanza el 1 % en los países desarrollados y la mortalidad fetal es del 7 al 20 %, generalmente por desprendimiento de placenta, asfisia intrauterina o prematuridad.

Hematomas intrahepáticos. Los hematomas hepáticos, que se siguen de una ruptura espontánea del hígado constituyen la complicación más temida de la eclampsia. En cerca de un 20 % de los casos aparecen en el post-parto después de una crisis de eclampsia. Se manifiestan por un dolor abdominal de localización epigástrica. Se establece a continuación una hipotensión arterial con anemia aguda secundaria al hemoperitoneo, favorecido por la laceración de la cápsula hepática. La ecografía abdominal revela heterogeneidad de la imagen hepática con formación de líquido abdominal.

Si no hay ruptura capsular se manifiesta solo como dolor en hipocondrio derecho y anemia aguda, con o sin hipotensión arterial, y la ecografía muestra una imagen focal hepática de hipoecogenicidad.

El tratamiento implica la corrección de la inestabilidad hemodinámica con la administración de sangre y eventualmente un “packing” urgente, mediante laparotomía, de la superficie hepática. Durante la laparotomía se procederá a efectuar la cesárea. La hepatectomía parcial solo estará indicada si no se consigue controlar la hemorragia. Si no se ha producido ruptura debe monitorizarse el estado hemodinámico de la paciente, teniendo sangre y un cirujano disponible por si se produce la ruptura y se debe proceder a la laparotomía. Es conveniente evitar las convulsiones en caso de eclampsia con la administración de sulfato de magnesio (6 g durante 20 min, seguido de una dosis de mantenimiento de 2 g/h. Si hay hipertensión arterial debe administrarse hidralazina, en forma de un bolo de 5 mg, que se repite cada 15-20 minutos hasta un máximo de 20 mg/h. En casos excepcionales el trasplante hepático ha resultado ser salvador (24).

Hiperemesis gravídica

Se da en el 0.3–1 % de los embarazos y se manifiesta en forma de vómitos incoercibles en el primer trimestre del embarazo, que causan deshidratación y cetosis. En cerca del 50 % de los casos se observa disfunción hepática en forma de elevación de las transaminasas, y solo raramente ictericia (12).

Enfermedades hepáticas coincidentes con el embarazo.

Hepatitis vírica aguda

Es más frecuente en las embarazadas que cualquiera de las enfermedades propias del embarazo. Puede ser debida a cualquiera de los virus de la hepatitis.

La hepatitis A tiene un curso clínico similar a de la población no gestante. Podría transmitirse al recién nacido durante el parto en caso de ocurrir al final del tercer trimestre. Se ha observado una mayor tasa de lo esperado de problemas fetales en los hijos de mujeres que padecen una hepatitis A durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (25,26).

La hepatitis E es más grave en las gestantes que en la población no gestante, al menos en los países en los que la hepatitis E es endémica como el sudeste asiático, en donde causa un número elevado de hepatitis fulminantes. Puede transmitirse al feto, en fase intrauterina o en el momento del parto, causando una elevada mortalidad (27).

La hepatitis B es infrecuente en las gestantes sin factores de riesgo. No favorece la aparición de patología fetal. Puede transmitirse al recién nacido si sucede durante el tercer trimestre, lo que exige la aplicación de medidas profilácticas de inmunización pasiva-activa, al igual que se efectúa en los hijos de portadoras crónicas de este virus (28).

La hepatitis C es infrecuente en las gestantes, excepto en las que se inyectan droga por vía parenteral. El riesgo para los recién nacidos de mujeres infectadas por el VHC de contraer una infección por el VHC es pequeña (< 5 %) en las que no están coinfectadas por el VIH, pero alcanza el 20 % de los hijos de estas últimas, debido a la mayor carga viral que provoca la inmunosupresión debida a la coinfección por VIH. Puede favorecer la prematuridad del parto (29).

La hepatitis por virus del herpes simple es rara, pero no excepcional, en las personas inmunosuprimidas, por lo que las gestantes son más susceptibles a contraer una infección por este virus que las no gestantes. Tiene una elevada mortalidad. Debe pensarse en una hepatitis herpética en todas las embarazadas con hepatitis fulminante anictérica en el tercer trimestre, especialmente si se acompaña de fiebre y leucopenia. El tratamiento con aciclovir debe iniciarse lo más rápidamente posible, sin esperar la confirmación serológica, solo en base a criterios de sospecha, ya que reduce las tasas de mortalidad. (30). Desafortunadamente, solo en el 50 % de los casos se aprecian lesiones mucosas, cuya presencia facilitaría el diagnóstico de hepatitis herpética.

Hepatitis tóxica

Son muy poco frecuentes, aunque el riesgo de las mujeres embarazadas de sufrir una hepatitis tóxica sea igual al de las mujeres no embarazadas. Existen pocas descripciones de hepatitis tóxica en gestantes (31)..

La hepatitis tóxica más frecuente en gestantes es la causada por alfa metildopa, muy utilizada en el tratamiento de la hipertensión (32). También se han descrito hepatitis por Terbutalina, agonista β adrenérgico usado para interrumpir la dinámica del parto (33). En estos casos las transaminasas se normalizaron al suprimir la medicación.

El tratamiento antirretroviral para la infección por VIH causa daño hepático con mayor frecuencia en las mujeres gestantes (34). La lesión hepática es debida a una disfunción mitocondrial y se manifiesta por ictericia y acidosis (35).

La sobredosis de paracetamol puede causar, además del daño hepático, daño fetal porque el fármaco atraviesa la placenta. El tratamiento precoz con N acetil cisteína es beneficioso para la madre y el feto (36).

Litiasis biliar

Es más frecuente durante el embarazo, pero raramente se acompaña de síntomas. Algunos cálculos vesiculares que aparecen durante la gestación desaparecen en los meses que siguen al parto

Enfermedades hepáticas previas al embarazo

Hepatitis crónicas víricas

Hepatitis crónica B. Desde el punto de vista terapéutico la hepatitis crónica B en las gestantes plantea diversos problemas cuya solución no está bien definida. El interferón está contraindicado en el embarazo y las pacientes en tratamiento con este fármaco deben evitar el embarazo. Respecto al uso de análogos, la información disponible no permite establecer unas pautas de actuación generales por lo que las decisiones deben ser tomadas individualmente. En la clasificación de la FDA respecto a teratogenicidad de los análogos, lamivudina, adefovir y entecavir se incluyen en la categoría C (riesgo mal conocido) y telbivudina y tenofovir en la categoría B (ausencia de teratogenicidad en animales, datos insuficientes en humanos). Sin embargo, no hay evidencias clínicas de que el tratamiento con lamivudina o tenofovir impliquen un riesgo aumentado de teratogenicidad (37).

La mayoría de pacientes con hepatitis crónica B en edad fértil presentan lesiones hepáticas poco avanzadas, en cuyo caso no está indicado el tratamiento y pueden quedar embarazadas sin problemas. En ellas es más razonable demorar el inicio del tratamiento a después del parto (38). Se han descrito algunos casos que después del parto presentaron una reactivación notable de la hepatitis B (39,40), por lo que el control estricto de las pacientes siempre está indicado.

Algunas gestantes infectadas pueden presentar niveles muy altos de replicación del VHB por encontrarse en fase de inmunotolerancia (portadoras del VHB sin lesión hepática), por lo que existe riesgo de transmisión vertical del virus al recién nacido, por transmisión intrauterina (5 % de los casos), lo que haría fracasar la inmunoprofilaxis pasiva-activa (administración de HBIG y vacunación) en los recién nacidos que se aplica el primer día de vida. Si la viremia de la gestante es muy elevada (superior a 7 log UI/ml, se justifica la administración de lamivudina o tenofovir en el tercer trimestre del embarazo. Esta maniobra parece disminuir el riesgo de transmisión al recién nacido sin riesgos para la madre (41). En la figura 2 se incluye un algoritmo para el manejo de la hepatitis crónica B en las gestantes.

Si el embarazo acaece en una paciente que ya está en tratamiento antiviral debe interrumpirse inmediatamente el interferón. Si estaba siendo tratada con análogos la decisión de continuar o suprimir la medicación debe tomarse en función de la situación de cada paciente y especialmente de la gravedad de la enfermedad de base. En la mayoría de casos se tratará de una enfermedad leve o poco avanzada que permite la interrupción temporal del tratamiento. En el caso poco probable de que se trate de una enfermedad grave (cirrosis), ya que ésta suele implicar esterilidad, puede estar indicada la continuación del tratamiento utilizando el análogo con el mejor perfil de seguridad y eficacia conocidas, posiblemente el tenofovir (42).

La amniocentesis no comporta riesgo de transmisión del virus al feto (43). El tipo de parto, vaginal o por cesárea no modifica la incidencia de transmisión vertical en caso de fallo de la inmunización del recién nacido (44), que sucede cuando se ha producido transmisión intrauterina (45).

La lactancia materna no debe contraindicarse en las madres infectadas por VHB, pero debe evitarse si están tratadas con antivirales.

Hepatitis crónica C. La infección por VHC no causa daño fetal ni influye en el curso de la gestación. Tampoco se considera que la lactancia materna esté desaconsejada (46).

Las pacientes con hepatitis crónica C que están embarazadas no pueden ser tratadas con interferón y ribavirina por el riesgo de que produzcan efectos teratogénos, por tanto deberá esperarse a la finalización del embarazo para iniciar un tratamiento antiviral si estuviera justificado.

Durante el embarazo suele observarse durante el segundo y tercer trimestre una reducción de los niveles de transaminasas séricas, a veces hasta la normalidad, que recuperan sus valores habituales después del parto, y se atribuye al efecto inmunosupresor del embarazo, ya que los niveles de RNA del VHC en suero aumentan paralelamente al descenso de las transaminasas (47).

No existe prevención de la transmisión vertical del VHC. El parto por cesárea no reduce el riesgo de transmisión (46).

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson avanzada suele causar infertilidad, pero con el cada vez más frecuente diagnóstico de la enfermedad en etapas presintomáticas. Un mayor número de mujeres son actualmente diagnosticadas en la infancia o en la adolescencia, y adecuadamente tratadas, por lo que pueden quedar embarazadas al llegar a la edad adulta. El embarazo no ejerce ningún efecto dañino sobre el embarazo o el feto (48), aunque en las pacientes no tratadas es elevada la frecuencia de abortos espontáneos. (49).

Es importante recordar que no debe abandonarse el tratamiento, sea acetato de zinc o penicilamina, durante el embarazo, ya que ninguno de ellos es dañino para el feto (50), y en cambio la supresión de la medicación pueden facilitar la aparición de complicaciones por la movilización del cobre que estaba inactivado en los hepatocitos debido a su combinación con metalotioneína, situación causada por el tratamiento y que se pierde al interrumpirlo (51).

Hepatitis autoinmune (HAI)

Siendo la HAI una enfermedad que incide preferentemente en mujeres jóvenes, algunas pueden quedar embarazadas durante el tratamiento y en otras puede manifestarse la enfermedad durante el embarazo (52). Debe mantenerse el tratamiento inmunosupresor en las que ya están tratadas antes del embarazo. Tanto la azatioprina como la prednisona son seguras en las mujeres embarazadas (53).

En algunas pacientes en remisión de la hepatitis la gestación puede desencadenar una reactivación de la enfermedad con la consiguiente exigencia de mayores dosis de inmunosupresores. Se ha descrito una mayor mortalidad fetal en los hijos de mujeres con HAI.

Cirrosis biliar primaria

Las pacientes con cirrosis biliar primaria pueden presentar un empeoramiento de la función hepática durante el embarazo, a pesar de mantener el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (54)

Cirrosis hepática

Las mujeres jóvenes con cirrosis hepática no suelen quedar embarazadas, ya que la cirrosis se asocia a amenorrea y anovulación (55). Si una paciente cirrótica queda embarazada el riesgo de aborto, prematuridad o muerte perinatal es elevado (56). También existe el riesgo de descompensación de la enfermedad hepática, con riesgo de muerte de la paciente por alguna complicación (57).

La hipertensión portal suele empeorar debido al aumento del volumen sanguíneo durante la gestación y del aumento de la presión intraabdominal que puede causar una ruptura de varices esofágicas. Las pacientes cirróticas gestantes deben someterse a un examen de las varices esofágicas y si son grandes debe tomarse alguna medida preventiva, propranolol o ligadura (3). El propranolol es habitualmente bien tolerado en el embarazo y no es teratogénico, pero pueden causar hipotensión y hipoglucemia neonatal (58).

Pacientes con trasplante hepático

El embarazo debería esperar por lo menos un año después del trasplante, ya que en este momento la pauta de inmunosupresión puede estar estabilizada y la función del injerto buena. El 70 % de las mujeres trasplantadas que han quedado embarazadas tiene un hijo sano (59), aunque el embarazo comporta el riesgo de preeclampsia. Existe una elevada tasa de prematuridad y de recién nacidos de bajo peso, pero no de malformaciones fetales (60). Los inmunosupresores más seguros en las embarazadas son prednisona, anticalcineurínicos y azatioprina.

BIBLIOGRAFIA

1. Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99: 2479-88.
2. Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J*, 2010; 86: 160-4.
3. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Henegham MA. Liver disease in pregnancy. *The Lancet*, 2010; 375: 594-605
4. Bacq Y. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*, 1996; 23: 1030-34.
5. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC et al. Intrahepatic hepatopathies of pregnancy. A French prospective study. *Hepatology*, 1997; 26: 358-64.
6. Bacq Y, Sapey T. Cholestase intrahepatique gravidique. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998; 22: 705-13.
7. Glantz A, Marshall HU, Mattsson LA et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*, 2004; 40: 467-74.
8. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinkas I. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*, 2005; 129: 894-901.
9. Mazzella G, Nicola R, Francesco A et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*, 2001; 33: 504-8
10. Williamson C, Herms LM, Goullis DG et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*, 2004; 111: 676-81
11. Floreani A, Carderi I, Paternoster D et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 mutations. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2006; 23: 1649-53.
12. Chazouillères O, Bacq Y. Foie et grossesse. *Gastroenterol, Clin Biol*, 2004 ; 28 : D84-D91
13. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol*, 1998; 22: 134-40.
14. Knight A, Nelson-Percy C, Kurinczuk JJ et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in UK. *Gut*, 2008; 57: 951-6
15. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in southwest Wales. *Gut*, 2002, 51: 876-80.

16. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1990; 11: 59-64
17. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation is a cause for liver disease of pregnancy. *Medial Hypothesis*, 2004; 64: 96-100
18. Zurcher K. Uncomplicated second pregnancy following acute fatty liver of pregnancy. *Schweiz Med Wochenschr.*, 1995; 125: 1003-5.
19. Bacq Y, Assor P, Gendrot C et al. Stéatose hépatique aiguë gravidique récidivante. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007 ; 31 : 1135-8.
20. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 1999; 42: 381-9.
21. Mihu D, Costin N, Mihu CM et al. HELLP syndrome-a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2007 ; 16 : 419-24.
22. Sibai BM, Caritis S, Hauith J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol*, 2003; 27: 239-46.
23. Miguelote RF, Costa V, Vivas J et al. Postpartum spontaneous rupture of a liver hematoma associated with preeclampsia and HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2009; 279: 923-6.
24. Strate T, Broering DC, Bloechle C et al. Orthotopic liver transplantation for complicated HELLP syndrome. Case report and review of the literature. *Arch Gynecol, Obstet* 2000; 264: 108-11.
25. Hay JE. Viral hepatitis in pregnancy. *Viral Hepatitis Reviews*, 2000; 6: 205-15.
26. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1129-34.
27. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse?. *Hepatology*, 2008; 48: 1577-85. Wiseman E, Fraser MA, Holden S et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust*, 2009; 190: 489-92.
28. Gonzalez F, Medam-Djomo MA, Lucidarme D et al. Acute hepatitis C during the third trimester of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006; 30: 786-9.
29. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology*, 1991 ; 100 : 239-44.
30. Lewis JH. Drug hepatotoxicity in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1991; 3: 883-91
31. Slim R, Ben Salem C, Hmouda, Bouraul K. Hepatotoxicity of alpha methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther.*, 2010; 35:361-3.
32. Quinn PG, Sherman BW, Tavill AS, Gibas AZ. Terbutaline hepatitis in pregnancy: report of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 1994; 89: 781-4.
33. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*, 2009; 27: 2425-30.
34. Kassis N, Heard A, Sprawka N et al. Antiretroviral-induced hepatotoxicity presenting as nonreassuring fetal testing. *Obstet Gynecol*, 2010; 116: 515-7
35. Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL. Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J.*, 2005; 98: 1118-22.
36. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breast feeding. *Antivir Ther*, 2011; 16: 621-8.
37. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB et al. A treatment algorithm for the Management of chronic hepatitis B in United States. 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008; 6: 1315-41
38. Linn HH, Kao JH. Hepatitis C virus load during pregnancy and puerperium. *BJOG*, 2000; 107: 1503-6.
39. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection alter delivery. *J Viral Hepatitis* 2008; 15: 37-41.
40. Pol S, Corouge M, Fontaine. Hepatitis B virus infection and pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011;
41. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatitis Rep.*, 2010; 9: 197-204.
42. Towers CV, Asrat RP. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184: 1514-8.
43. Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *China Med j*, 2002; 115: 1510-2
44. Zhang SL, Han XB, Yue YF. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection : nested PCR for detection of HBV DNA. *World J Gastroenterol*, 1998; 4: 61-3.
45. Gervais A, Bacq Y, Bernueau J et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2000; 32: 293-9.
46. Romero Gomez M, Suarez Garcia F, Casanovas J et al. Influencia del embarazo en la infección por virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)*, 1998; 111: 641-4.
47. Airolidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2006; 61: 666-72.
48. Schagen van Leuwen J, Christiaens GC, Hoogenraed TU. Recurrent abortion and the diagnosis of Wilson's disease. *Obstet Gynecol*, 1991; 78: 547-9
49. Brewer GJ, Johnson VD, Rick RD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31: 364-70.
50. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31: 531-2.

51. Schramm C, Herkel J, Beuers U et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 556-60
52. Henegham M,A, Norris SM, O'Grady JG et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*, 2001; 48: 97-102.
53. Poupon R, Chretien Y, Chazouillères O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 2005; 42: 418-9.
54. Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*, 1998; 22: 156-65
55. Aggarwal N, Sawdney H, Surti V et al. Pregnancy and cirrhosis of the liver. *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 1999; 39: 503-6.
56. Shaheen MM, Myers PR. The outcome of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Inter*, 2010; 30: 275-83.
57. d'Alteroche L, Perarnau JM, Perrotin F, Bacq Y. Grossesse et hypertension portale. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008; 32: 541-6.
58. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 121-8.
59. Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver International*, 2008,
60. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD et al. Pregnancy outcome after liver transplantation : a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl*, 2006; 12: 1138-43.
61. Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol*, 2008; 49: 507-19.
62. Han GR, Cao MK, Zhao W et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telvudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2011;
63. Shi Z, Yang Y, Ma L et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010; 116: 147-159.

Tabla 1. Enfermedades hepáticas asociadas al embarazoEnfermedades propias del embarazo

Colestasis gravídica
 Esteatosis aguda del embarazo
 Hepatopatía de la toxemia gravídica
 - síndrome HELLP
 - hematoma espontáneo del hígado

Enfermedades intercurrentes con el embarazo

Hepatitis vírica aguda
 Hepatitis tóxica
 Litiasis biliar

Enfermedades preexistentes al embarazo

Hepatitis crónica vírica
 Hepatitis autoinmune
 Enfermedad de Wilson
 Cirrosis biliar primaria
 Cirrosis hepática
 Trasplante hepático

Tabla 2. Síntomas y signos que deben sugerir la existencia de una enfermedad hepática en una embarazada

Aparición de náuseas y vómitos en el segundo o tercer trimestre
 Prurito, especialmente en palmas de manos y plantas de pies
 Ictericia
 Coluria
 Dolor abdominal epigástrico
 Poliuria/polidipsia

Tabla 3. Diagnóstico clínico de esteatosis aguda gravídica

Se requiere un mínimo de 6 en ausencia de otra explicación:

Vómitos
 Dolor abdominal
 Poliuria/polidipsia
 Encefalopatía
 Hiperbilirrubinemia
 Hipoglucemia
 Hiperuricemia
 Leucocitosis
 Ascitis o hígado brillante en ultrasonidos
 Elevación de transaminasas
 Hiperamoniemia
 Creatinina sérica > 150 mmol/l
 Coagulopatía
 Esteatosis microvacuolar en la biopsia hepática

HEPATITIS E

Francisco Rodríguez-Frias.

Servicio de Bioquímica. Unidad de Proteínas Hepatitis. Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

PALABRAS CLAVE: Virus de la hepatitis E, VHE Epidemiología, Marcadores serológicos, ARN-VHE.

INTRODUCCION:

La hepatitis E fue caracterizada en 1980 a partir de muestras de un gran brote de hepatitis viral aguda de transmisión por aguas fecales que se produjo en Nueva Delhi entre 1955 y 1956 (1), las características clínicas y demográficas y la inmunidad previa al VHA descartaron al VHA como causa de la epidemia, apuntando hacia un nuevo agente etiológico. Epidemias semejantes se han producido en Asia central, África y México (2). Los datos epidemiológicos indican que la mayoría de los casos de hepatitis A de estos países podrían ser hepatitis E (3). Así mismo, la hepatitis E pudo ser la causa de brotes epidémicos de hepatitis con características análogas al brote de la India que ocurrían regularmente en Europa en la segunda mitad del siglo XIX y principios del XX, cuando las condiciones sanitarias en Europa eran muy deficientes (3). Su agente causal, el "virus de hepatitis entérica no-A", fue caracterizado en 1983 (4) y denominado virus de la hepatitis E (VHE) ("e" por entérica y epidémica). Su genoma fue secuenciado en 1991 (5). La hepatitis E representa una proporción significativa de las enfermedades hepáticas de transmisión entérica (6) constituyendo un importante problema de salud pública especialmente en los países en vías de desarrollo pero también parece endémica en países industrializados de Europa y en EEUU (6). En los países en desarrollo el VHE se asocia principalmente a epidemias debidas a la contaminación de los suministros de agua, y las malas condiciones de saneamiento (7). En los países industrializados la hepatitis E aguda es esporádica, detectada en viajeros que regresaban de zonas endémicas, pero también en casos esporádicos sin factores de riesgo ni vías de transmisión claras (7). Las cepas del VHE de países industrializados suelen ser diferentes a las de países en desarrollo (8), apoyando un origen autóctono de la infección por VHE en países desarrollados. Múltiples evidencias clasifican a la hepatitis E como enfermedad zoonótica, se han caracterizado el VHE en cerdos (EE.UU., 1997) y pollos (en 2001) y mas recientemente en ciervos, mangostas, ratas y conejos (7). El VHE es el único virus de hepatitis con reservorios animales, siendo los cerdos, con cepas genéticamente muy relacionadas o incluso indistinguibles a las cepas humanas, su reservorio principal (9). En Japón se han reportado transmisiones zoonóticas directas de hepatitis E por consumo de alimentos contaminados como carne de cerdo (10), constituyendo un problema importante de seguridad alimentaria en salud pública (11). Desde el punto de vista clínico el VHE se puede considerar responsable de infecciones hepáticas agudas auto-limitadas de transmisión oral-fecal. Sin embargo, recientemente se han reportado casos de infección crónica en por este virus en pacientes trasplantados hepáticos y renales (12-14). La tasa de mortalidad de la infección por VHE (1 a 4%, o 1-15% en epidemias, 20%-30% en embarazadas) es mayor que la de la hepatitis A (0,1 a 2%) (3,15) (7). Además de transmisión fecal-oral, hay datos de otras posibles vías de transmisión del VHE (vertical, transfusión sanguínea, contacto persona-persona o ingestión alimentaria) Ej.: pacientes infectados por VHE de genotipo 3 por transfusión sanguínea en Japón (16).

VIROLOGIA DEL VHE

El VHE esta formado por una partícula icosaédrica sin envoltura de unos 32 nm (17) (Figura 1 A) resistente a la inactivación por las condiciones ácidas y alcalinas leves del tracto intestinal, facilitando la vía de transmisión fecal-oral (18). Sin embargo es más lábil al calor que VHA, así una cocción adecuada como freír 5 minutos a 191°C o hervir 5 minutos lo inactiva completamente pero no una incubación 56°C de durante 1 hora (6).

El genoma viral esta formado por una sola cadena de ARN (Figura 1B) de sentido positivo de ~7,2 kb con tres regiones codificantes de proteínas o marcos de lectura abierta (ORF): ORF1, ORF2 y ORF3 (5), flanqueadas en 5' y 3' por dos regiones no traducidas (NTR). La región 5' NTR junto a una secuencia conservada de 58 nucleótidos de ORF1) y una secuencia homóloga a alfavirus del centro del ARN, que se pliegan en forma de estructuras "tallo y lazo", son esenciales para la replicación y transcripción del VHE (19). ORF1 se traduce a partir de un transcrito genómico completo (el propio ARN-VHE actúa como mensajero) y las proteínas codificadas por ORF2 y ORF3 (solapada con ORF2) se traducen a partir de un único ARN subgenómico bicistronico con dos codones AUG (20) (Figura 3B).

ORF1: El ORF1, en posición 5' del genoma viral, ocupa dos tercios del mismo y codifica una gran poliproteína, proORF1 de 1693 aminoácidos (Figura 1C) que presenta varios motivos estructurales y funcionales: Metiltransferasa (MetTrf), Cistein-proteasa análoga a la papaína (Cys-Prot), Helicasa para ARN (Helic) y ARN-polimerasa dependiente de ARN (ARN-pol) (figura 3B) (21). La existencia de una metiltransferasa parece justificarse por la presencia un residuo de 5'-metilguanosa en 5' del ARN ("cap motive") esencial para la infectividad y replicación del VHE. El motivo GDD de la región ARN-Pol parece esencial para la replicación del VHE. Dos estructuras "tallo-lazo" de la región 3'NTR y la cola poli-A parecen necesarias para la unión de ARN-Pol durante la replicación del genoma del VHE (21).

ORF2: El ORF2 del VHE, localizado en posición 3' del genoma viral, codifica la proteína proORF2 de 660 aminoácidos componente de la cápsida viral que encapsula el genoma de ARN (21) (Figura 1C). Esta proteína contiene epítomos inmuno génicos inductores de

anticuerpos neutralizantes principalmente en su extremo C terminal y es la diana de las vacunas que están en desarrollo (16). La proORF2 esta glucosilada en las asparaginas 137, 310 y 562 cuya mutación impide la formación de partículas infecciosas o disminuye su infectividad en macacos (22). De acuerdo con su función como componente de la cápsida viral, proORF2 se une al extremo 5' del genoma viral por su región N terminal, rica en Argininas (aa:1-101). Las sub-unidades de proORF2 forman dímeros que al interactuar con el ARN viral forman la cápsida (180 moléculas proORF2 por partícula viral (17). La proteína proORF2 contiene tres dominios lineales (S, M y P) (17). El dominio S (aa: 119-319) forma la cápsida, y M (aa: 320-454) y P (aa:320-606) posiblemente se relacionan con la interacción virus-célula huésped, El dominio P queda expuesto al exterior de la cápsida y es el posible sitio de unión de anticuerpos neutralizantes, y puede jugar un papel importante en la neutralización e inmunogenicidad del virus (23), siendo una diana potencial para posibles antivirales.

ORF3: El ORF3, casi totalmente solapado con ORF2 (24), es traducido a partir del mismo ARN subgenómico bicistrónico que ORF2 (Figura 1B) (tercer codon AUG de la región homóloga a *alphavirus* con cambio de pauta de lectura +1 respecto al cuartí AUG, de ORF2) resultando en una fosfoproteína (proORF3) de 114 aminoácidos (Figura 1C) prescindible para la replicación *in vitro* pero requerida para la infección en simios (21, 24, 25). Su extremo N terminal, rico en Cisteínas se une, al ARN viral formando un complejo con la cápsida viral, en cuya superficie se localiza junto a una capa lipídica que transitoriamente recubre la partícula viral durante su salida de la célula infectada (26). La región C terminal de proORF3 tiene varios dominios multifuncionales que interactúan con diferentes proteínas celulares relacionados con la morfogénesis de las partículas virales y su infectividad (21): Dos dominios hidrofóbicos D1 y D2, este último interactúa con hemopexina, una glicoproteína de fase aguda cuyos niveles plasmáticos, así como los de haptoglobina, descienden en infectados por VHE (27). Así, proORF3 parece inhibir la respuesta innata del huésped atenuando la respuesta inflamatoria de fase aguda. Se observan dos regiones ricas en Prolinas (P): P1 y P2, este contiene un motivo PxxPxxP y se asocia con la salida del virus (21). Las interacciones de proORF3 con componentes celulares pueden favorecer la replicación viral, alargando la vida de las células infectadas al atenuar la vía intrínseca de muerte y regular a la baja la respuesta inmune innata por la reducción de expresión de proteínas de fase aguda y el aumento de la secreción de α 1-microglobulina (28).

CICLO REPLICATIVO DEL VHE:

No se conocen ni los receptores celulares para el virus ni el motivo de la cápsida que reconoce estos receptores, que podría localizarse en el epítipo neutralizante del dominio P2 (28). Se ha propuesto un modelo para el ciclo replicativo por su homología con otros virus ARN. En el, tras la entrada del VHE en la célula huésped, el ARN genómico, ya sin cápsida, es traducido en el citosol para producir la poliproteína no-estructural proORF1, que por la acción de proteasas celulares se escinde en sus componentes (MetTfr, Cys-Prot, Helic y ARN-Pol) con la colaboración de la propia proteasa Cys-Prot del VHE. La ARN-Pol copia la cadena de ARN-VHE positivo en intermediarios de ARN-VHE negativo, moldes para que la ARN-Pol sintetice nuevas copias del ARN-VHE positivo genómico, para las nuevas partículas virales y mensajero para proORF1, así como el ARN-VHE positivo subgenómico, mensajero para proORF2 (cápsida viral) y proORF3. Estas dos proteínas se transcriben a partir del motivo similar a *alfavirus* del ARN viral que parece actuar como promotor (Figura 1B). La cápsida viral empaqueta el genoma viral, en cuya superficie se unirá proORF3 junto a una capa lipídica (eliminada en los viriones circulantes por un mecanismo desconocido). Finalmente los nuevos viriones saldrán de la célula a través de un camino no bien definido con la posible intervención de proORF3. Aunque no hay datos experimentales que confirmen este posible ciclo replicativo (29), se ha detectado ARN-VHE de cadena positiva y negativa en hígados de monos y cerdos infectados experimentalmente (30).

CLASIFICACION Y FILOGENIA DEL VHE

El VHE presentan homologías con otros virus: *Rubella virus* y *alfavirus* de la familia *Togaviridae*, y *furovirus* de plantas. Por su mayor similitud morfológica y de organización genómica se clasificó originalmente en la familia *Caliciviridae*. Finalmente ha sido clasificado como un virus ARN de sentido positivo de clase IV perteneciente al Genus *Hepevirus*, único miembro de la familia *Hepeviridae* (3). Los estudios de diversidad inter e intra-paciente del VHE le confieren una estructura de cuasiespecies (31) con una tasa de acumulación de mutaciones (índice de evolución) del ARN-VHE de $1,40-1,72 \times 10^3$ sustituciones de base por sitio y por año, similar a otros virus ARN (32), con regiones altamente polimórficas en ORF1 (que contiene una región hipervariable) mientras que los dos extremos de ORF2, gen de la cápsida, están bien conservados. Filogenéticamente para el VHE de mamíferos se definen cuatro genotipos (3) (Figura 2A) y al menos 24 subtipos distintos (33). La relevancia clínica de los diferentes subtipos es desconocida:

Genotipos de VHE que infectan humanos y otros mamíferos (distribución geográfica en Figura 2B).

Genotipo 1: Restringido a humanos, aislado en brotes epidémicos y casos esporádicos de Asia y Norte de África donde son endémicos, y mas recientemente en America (Cuba) (3, 7). Con un 90% de homología entre los diferentes aislados.

Genotipo 2: Restringido a humanos, incluye una única cepa aislada en una epidemia en México y cepas de epidemias en África Central (Nigeria y Chad) (7). Tiene una homología del 75% en nucleótidos y 86 % en aminoácidos con el genotipo 1 (34).

Genotipo 3: Incluye cepas del VHE humana y porcina procedentes de países industrializados: EEUU y principalmente Europa (Reino Unido, Francia, Holanda, España, Grecia, Austria e Italia) pero también en Asia (Japón y Corea), Oceanía (Australia y Nueva

Zelanda) y Argentina; también se ha aislado en ciervos y jabalíes (34). Fue identificado inicialmente en casos humanos de adquisición local en EEUU y América del Sur. Solo tiene un 75% de homología con los genotipos 1 y 2 y parece cruzar la barrera de especie, pues aislados humanos han infectado cerdos y primates no-humanos (34, 35). También se ha encontrado en conejos (36).

Genotipo 4: Incluye cepas del VHE humano y porcino. Observado en casos esporádicos de hepatitis aguda de Asia (China, Taiwán, Japón, Vietnam e India) y ocasionalmente en Europa (Alemania y un posible caso en España importados de Vietnam) (7). Un aislado de cerdo de este genotipo ha infectado primates (37).

Todos los genotipos del VHE pertenecen al mismo serotipo (38).

Los genotipos 1 y 2, restringidos a humanos, se asocian a grandes epidemias transmitidas por el agua en las regiones endémicas, mientras que los genotipos 3 y 4 de humanos y otros mamíferos, son los principales responsables de casos esporádicos de hepatitis E en regiones no epidémicas. Los aislados de VHE porcino, de genotipo 3 (USA, Europa, Australia y Japón) o 4 (Taiwán, China y Japón) de España, Taiwán y Japón son más homólogos a los aislados humanos que en el resto del mundo (28, 34, 39-40). En otros países como Suecia y Holanda las cepas porcinas pertenecen a subtipos diferentes de las humanas de las mismas regiones (41) así, en Holanda las cepas humanas son subgenotipo 3f y las porcinas pertenecen al 3c (42). Esta disociación entre cepas humanas y porcinas es aún más patente en algunos países endémicos para la infección por VHE, así en la India las cepas porcinas son genotipo 4, y las humanas de genotipo 1 (34). En China las cepas humanas y porcinas pertenecen a diferentes subgenotipos del genotipo 4 (35). Estos datos de China e India parecen indicar que la infección cerdo-humano no es frecuente en estos países. Se ha sugerido que el genotipo viral puede estar asociado a la transmisión viral y la severidad de la enfermedad. Los genotipos 1 y 2 parecen ser más patogénicos que el 3 y 4, y de estos el 4 más que el 3 (43-44). En las infecciones por genotipos 1 y 2 en países en desarrollo la afectación clínica fue más alta en niños mayores y adultos jóvenes (1), mientras la hepatitis E por genotipos 3 y 4 de países desarrollados se observa en promedio a edades más avanzadas y en infectados con VIH, lo que sugiere que los genotipos 3 y 4, "menos patogénicos", es más probable que causen enfermedad en individuos inmunológicamente más débiles como ancianos o inmunodeprimidos (3). El VHE porcino (genotipos 3 o 4) se encuentra en cerdos de todo el mundo y da lugar a viremias transitorias sin evidencia clínica de enfermedad (45). Los brotes de infección por VHE indican que los genotipos 1 y 2 infectan más eficientemente por vía fecal-oral entre humanos mientras que las cepas del VHE de genotipo 3 y 4, se mantienen entre las especies animales infectando solo ocasionalmente a humanos por transmisión "zoonótica", como por ingesta de hígado de cerdo mal cocido (2). La distribución de los genotipos parece cambiar rápidamente con el tiempo, así por ejemplo en China el genotipo 4, registrado por primera vez en el 2000 (46) aumenta su presencia, mientras que el 1, responsable de uno de los mayores brotes de hepatitis E registrados en China entre 1986 y 1988 parece disminuir (47).

Otros genotipos de VHE:

Se han aislado y caracterizado otras formas del VHE. El VHE aviar, aislado en pollos australianos con la enfermedad del "Hígado y Bazo grande" (BLSD) (6), comparte solo el 50-60% de homología con las demás cepas VHE y parece constituir un nuevo "genus" del *Hepevirus* que no se transmite a primates (48). Se ha aislado una nueva cepa de VHE en conejos de granja en China estrechamente relacionada (82% de homología) con el genotipo 3, del que podría ser una variante (Fig. 2A). Esta homología hace sospechar su capacidad para infectar las especies susceptibles a este genotipo (humanos, cerdos,...etc), aunque no hay datos a este respecto. El VHE detectado en ratas en Alemania, con solo un 60% y 50 % de homología con los VHE humanos y aviar, podría constituir nuevo genotipo *Hepevirus* (36).

PATOGENESIS DE LA HEPATITIS E.

Los datos de brotes de hepatitis E indican que el VHE entra en el huésped principalmente a través de la vía oral pero no hay suficientes datos clínicos de su posible replicación extrahepática. No obstante, se ha detectado ARN-VHE en células mononucleares (49). En voluntarios el VHE se detectó en heces 1 semana antes de la aparición de la enfermedad y hasta 2 semanas después (4, 50). El ARN-VHE se detecta en el suero de casi todos los pacientes en las 2 semanas tras el inicio de la enfermedad (51) y puede ser positivo de 4-16 semanas. Experimentos con primates sugieren que el VHE es liberado de los hepatocitos a la bilis, y por tanto, a las heces, antes del pico de ALT y los cambios morfológicos hepáticos (52). Los niveles del ARN-VHE en suero y heces son muy elevados desde el comienzo de la infección y caen bruscamente al final de la infección, simultáneamente a la respuesta enérgica de anticuerpos antivirales (53).

La concordancia entre hallazgos patológicos, virológicos y serológicos en hepatitis E sugiere que el mecanismo patogénico de la enfermedad puede ser inmune, no relacionado con el efecto citopático del VHE (Fig. 1). Se desconocen los mecanismos patogénicos de la altísima tasa de mortalidad por insuficiencia hepática fulminante en mujeres embarazadas (20-30%) (Figura 3)(54), que no se ha podido reproducir experimentalmente (55). Las lesiones hepáticas graves en el ser humano presentan una alta frecuencia de coagulación intravascular diseminada, relacionada con los cambios inmunológicos y hormonales durante el embarazo, pero también asociado a factores genéticos y ambientales. Se ha postulado que la supresión selectiva del factor NFκB con la exclusión de la p65 del complejo de transactivación en mujeres embarazadas infectadas por VHE puede causar la desregulación de la inmunidad que provoca la muerte (56). Experimentos en macacos sugieren que el tamaño de la dosis infecciosa puede ser decisivo para la extensión de las secuelas virológicas, inmunológicas y patológicas de infección por VHE (57). Así, primates infectados con dosis bajas de VHE presentan infecciones subclínicas pero pueden transmitir la infección (55,56).

La enfermedad por VHE: Comparación con la hepatitis A:

Los virus VHA y VHE causan enfermedades indistinguibles sin pruebas serológicas. En ambos casos se observa una enfermedad aguda, autolimitada que puede variar en severidad de inaparente a fulminante, pero que presentan algunas diferencias:

- (1) El período de incubación de la hepatitis E suele ser mas largo (unos 10 días) que la hepatitis A, con menor excreción fecal de virus que esta (unas cien veces).
- (2) Una sola dosis infecciosa de VHA puede iniciar un caso de hepatitis A, mientras que la respuesta clínica a VHE (por modelos en primates) depende de la dosis y cuando esta es baja se suele observar una infección asintomática.
- (3) Las tasas de afectación clínica y mortalidad de la hepatitis A, del 0,1% al 2%, dependen de la edad: infecciones inaparentes o subclínicas en la mayoría de casos de lactantes y niños pequeños, mientras que en niños mayores y adultos es más probable que sean clínicamente significativas. En hepatitis E la severidad de la infección no parece depender de la edad y esta infección tiene una mortalidad del 1 al 4%, considerablemente mayor que la hepatitis A.
- (4) La mortalidad de la hepatitis A no es diferente entre mujeres embarazadas y no embarazadas, mientras que la mortalidad de la hepatitis E es mucho mayor (aproximadamente un 20%) en mujeres embarazadas que en no embarazadas (Figura 3). Así mismo la transmisión del VHE madre-feto es común resultando frecuentemente en muerte fetal.
- (5) En hepatitis A hay casos de hepatitis recurrente bimodal, poco comunes en hepatitis E. Ninguna de estas patologías progresa a la cronicidad, sin embargo se han detectado casos de infección persistente por VHE en pacientes inmunodeprimidos (12-14).
- (7) Mientras que el VHA infecta exclusivamente seres humanos, el VHE tiene características zoonóticas infectando también algunas especies de animales, como cerdos, que constituyen una fuente de esta infección.
- (8) El VHA no tiene cepas atenuadas, o menos virulentas, mientras que en VHE las cepas "zoonóticas" de genotipos 3 y 4 que infectan cerdos, parecen ser menos virulentas que las de genotipos 1 y 2 que infectan humanos exclusivamente (3)

Período de incubación y vías de transmisión

En humanos voluntarios se observa un periodo de incubación de 4-5 semanas (50), más variables, de 2-10 semanas, en los brotes de hepatitis E (1). Se han reportado cinco posibles vías de transmisión del VHE que en orden decreciente de importancia son: (i) fecal-oral, por contaminación de los suministros de agua potable, (ii) por alimentos contaminados, crudos o poco cocidos (iii) por transfusión de productos sanguíneos infectados, (iv) transmisión vertical (materno-fetal) y (v) por contacto directo con sujetos infectados.

En algunos casos, sobre todo en regiones no endémicas y casos esporádicos de regiones endémicas, no es posible establecer la ruta de adquisición de la infección. En cerdos la ingestión continua de material contaminado es mas eficiente para la transmisión del VHE que una sola dosis (59-61). Si aplicamos esta posibilidad a infecciones humanas en los países en desarrollo, donde las fuentes contaminadas de agua potable son con frecuencia responsables de la difusión de la infección por el VHE (vía i), la población humana está continuamente expuesta al VHE y por lo tanto pudiendo infectarse por una vía muy eficiente. En contraste, en los países desarrollados la exposición al VHE es más ocasional y por tanto menos eficiente en el establecimiento de la infección. En relación a la transmisión parenteral por sangre (vía iii) o por trasplante de órganos, hay que tener en cuenta que los suministros de sangre son vulnerables a los virus sin envuelta porque los mecanismos de inactivación son insuficientes para estos agentes, y los métodos serológicos para su detección no están adecuadamente implementados (16). Se han confirmado molecularmente casos de hepatitis E relacionados con transfusiones sanguíneas en regiones no endémicas como Japón, el Reino Unido, y Francia (62-65). En uno de estos casos el donante había contraído la infección por VHE a través del consumo de carne de cerdo asada (vía ii) y otro paciente que compartió esta comida con el donante también adquirió una hepatitis aguda (65). Todos los casos de transfusión relacionados con la hepatitis E han sido causados por cepas del VHE de los genotipos 3 y 4, sugiriendo un potencial de transmisión parenteral de estos genotipos "zoonóticos". De hecho, experimentalmente la vía intravenosa es más eficaz que la vía oral en infecciones de VHE (59). No obstante, la contribución de la transmisión sanguínea a las infecciones por VHE humano parece todavía pequeña, pero debe ser valorada en el futuro como posible riesgo de infección postransfusional. También se ha descrito la transmisión vertical perinatal (vía iv) o intrauterina del VHE (66). La transmisión persona-persona (contacto directo, vía v) es muy ineficiente (solo un 1-2% de casos del entorno familiar de pacientes con infección aguda por VHE) (67-68). Sin embargo, la mayor prevalencia de anticuerpos específicos frente al VHE en humanos que trabajan con cerdos (granjeros veterinarios etc...) permite especular que el contacto directo con estos animales sea también una vía de transmisión "zoonótica" de esta infección (ver sección de Epidemiología).

Epidemiología de la infección por VHE

La infección por VHE es probablemente la causa más frecuente de hepatitis aguda a nivel mundial estimándose que un tercio de la población mundial ha estado infectada por este agente (69). El VHE es la principal causa de hepatitis aguda en adultos en Centroamérica y el sudeste asiático y la segunda, detrás del virus de la hepatitis B, en el Medio Oriente y África del Norte (3). En contraste, el VHE es responsable de un número ínfimo los países industrializados, donde el VHA es la causa mayoritaria (3). En contraste con la incidencia geográfica de la enfermedad por VHE, la prevalencia geográfica de anticuerpos contra el VHE es mundial, con prevalencias más altas en países en desarrollo donde la enfermedad clínica es endémica. Esta infección presenta situaciones paradójicas como la de Egipto, donde a pesar de los pocos casos esporádicos reportados y la ausencia de brotes epidémicos de hepatitis E la prevalencia de anti-VHE es sumamente elevada (hasta el 70%) (70). Algo parecido ocurre en EEUU con pocos casos de hepatitis E registrados pero una elevada prevalencia de anti-VHE, que, incluso en algunos estados superior a la de anti-VHA (3). Los brotes epidémicos sólo se producen en países en desarrollo y se asocian con la contaminación de aguas por VHE mientras que las infecciones esporádicas (no epidémicas) son

la presentación habitual en los países desarrollados. De estos casos esporádicos, algunos se explican por transmisión zoonótica por contaminación alimentarias (productos poco cocidos: mariscos ó carne) o por contacto directo con animales infectados (71). El "verdadero" número de infecciones por el VHE humano resulta altamente polémico. En este sentido el número de infecciones subclínicas humanas es por lo menos dos veces mayor que las infecciones clínicas (72). En China sólo el 2.1% de las infecciones por VHE en adultos son sintomáticas (72). En los países desarrollados esta proporción no está bien definida (7% al 21%) (73). Experimentalmente que dosis más bajas de inóculo viral causan infecciones menos sintomáticas (57,60-61). Así, puesto que la población de los países desarrollados está expuesta a bajas dosis de VHE, se puede suponer que gran parte de las infecciones por VHE en estos países sea asintomática y siga sin ser reconocida. Las infecciones subclínicas pueden presentar una respuesta inmune limitada contra el VHE, pero viremia y excreción fecal de VHE (57,74-76), contribuyendo al reservorio de VHE y por lo tanto a su transmisión. La infección por VHE parece seguir dos patrones claramente diferenciados: un patrón en las regiones donde se producen las epidemias (países subdesarrollados) y otro muy diferente en los países desarrollados.

Patrón epidémico: Hepatitis E regiones endémicas

En estas regiones las epidemias de hepatitis E son frecuentes, afectando a cientos o miles de personas (Tabla 1), asociados al consumo de agua potable contaminada con materia fecal. Estas epidemias se han observado en India, China, Asia Sudoriental y Central, Oriente Medio y partes del norte y oeste de África y dos brotes únicos (1986-1987) en México (Fig. 1) (34). La duración de los brotes va de pocas semanas a más de un año, habitualmente tras periodos de lluvias torrenciales con inundaciones, que favorecen la mezcla de excrementos humanos con las fuentes de agua potable (34), así en zonas urbanas subdesarrolladas las tuberías de agua es frecuente que presenten fugas y pasan a través del suelo contaminado con aguas residuales (34). Las tasas de morbilidad durante los brotes de hepatitis E van de 1% a 15%, afectando sobre todo adultos jóvenes, mas varones que mujeres. Es remarcable que los brotes de hepatitis E se asocian a una alta morbilidad y mortalidad en embarazadas (19% en embarazadas frente al 2,1% en no embarazadas o el 2,8% en hombres, Figura 3) (54, 77-78), con un alto riesgo obstétrico: prematuridad, bajo peso al nacer, riesgo de mortalidad perinatal, y alta tasa de transmisión materno-fetal del VHE (79). En estas zonas también se observa que una gran proporción de los casos de hepatitis aguda esporádica (70% en la India) son causados por el VHE, con un perfil clínico similar a los casos epidémicos (80). La presencia de ARN-VHE en muestras de aguas residuales (el 40% de las muestras de Lucknow, India) (81), indica que el VHE circula ampliamente entre la población, incluso en ausencia de un brote de la enfermedad, causando posiblemente las infecciones esporádicas. Recordemos que, a diferencia de otras infecciones de transmisión entérica, la transmisión de persona a persona del VHE es poco común incluso durante los brotes epidémicos (0,7-2,2% entre familiares de pacientes con hepatitis E vs. 50-75% en la hepatitis A) (82). El corto intervalo de tiempo en infecciones en una misma familia indica una causa común de infecciones primarias, Ej. por el agua, en lugar de la infección de persona a persona. La infección zoonótica del VHE en estas regiones parece improbable, puesto que los aislados de VHE de animales y humanos pertenecen a genotipos diferentes Ej.: en India los aislados animales pertenecen al genotipo 4 mientras que los aislados de humanos son de genotipo 1 (83-84).

Patrón no-endémico: Hepatitis E en regiones no endémicas

En regiones sin brotes epidémicos, la hepatitis E representa sólo una minoría de las hepatitis virales agudas y hasta hace unos años la mayoría de ellos relacionados con viajes a zonas endémicas para la infección por VHE. Sin embargo, en los últimos años se han reportado casos transmisión autóctona de hepatitis E en EEUU, Europa (Reino Unido, Francia, Países Bajos, Austria, España y Grecia), y países desarrollados de Asia-Pacífico (Japón, Taiwán, Hong Kong, Australia). No se ha identificado la vía de infección en la mayoría de los casos esporádicos, pero la transmisión de cepas de VHE humanas a cerdos y de estos a primates (85-86) sugieren la zoonosis como causa más probable. Esta hipótesis se refuerza por (i) la gran prevalencia de anticuerpos anti-VHE en varias especies animales, (ii) el aislamiento de secuencias genómicas VHE en cerdos altamente homologas a los aislados de VHE humano Ej.: casos de transmisión alimentaria en Japón en que la cepas de genotipo 3 y 4 de las muestras alimentarias eran idénticas a las que infectaban a los pacientes (10-11, 87). De hecho en la mayoría de los casos esporádicos de hepatitis E en Japón se consumió hígado de cerdo crudo o poco cocido (7) que justifican su infectividad por la alta estabilidad térmica de las partículas del VHE (ver sección de Característica del virión VHE). La mayor prevalencia de anticuerpos anti-VHE en humanos que trabajan con cerdos (veterinarios y granjeros) en relación con la población general (6) (ver sección de seroprevalencia) avala la transmisión por contacto. Interesantemente en España se ha detectado ARN-VHE en el 30% de las muestras de aguas residuales de una zona urbana (Barcelona) (88), presencia que no ha disminuido durante el mismo periodo que el VHA ha descendido del 57.4% al 3.1%. Así, las mejoras sanitarias de la población parecen no afectar al VHE, que se podría explicar por la presencia de reservorios animales externos del VHE. En cuanto a la variabilidad genética de los genotipos 3 y 4 asociados a la transmisión del VHE en estas regiones, el subgenotipo 3f parece ser el mayoritario en cerdos, jabalíes y humanos en Suecia, Francia y España, pero solo en humanos en Holanda donde el 3c es el más prevalente en cerdos (72, 42, 89). El mismo fenómeno de "identidad" entre las secuencias de animales y humanos de genotipo 3 en Europa se observa con el genotipo 4 en Japón (11). Esta asociación geográfica evidencia fuertemente el origen autóctono de la hepatitis E en zonas no endémicas así como la asociación genética con los VHE que infectan animales y por lo tanto el carácter zoonótico de esta infección en estas regiones, siendo el cerdo el reservorio principal (ver sección de reservorios animales de VHE). Esta posibilidad se refuerza por la altísima prevalencia serológica de esta infección cerdos (ver sección de seroprevalencia), así como actividad viral evaluada mediante ARN-VHE en heces.

Reservorios del VHE: ¿solo cerdos?

En regiones no endémicas el reservorio principal de la infección por VHE lo constituyen los cerdos, que son infectados por los mismos genotipos 3 y 4 que infectan a humanos. Esta afirmación se evidencia por los casos confirmados de transmisión alimenticia y la mayor seroprevalencia de anticuerpos anti-VHE en veterinarios y trabajadores de granjas de cerdos (ver sección de seroprevalencia). No obstante, la pertenencia a subgenotipos diferentes de cepas porcinas y humanas en países como Suecia, Holanda o China mantiene abierta la cuestión (sección de Clasificación y filogenia del VHE). En cambio en los países endémicos en las que animales y humanos no comparten el genotipo del VHE, como en India (genotipo 1 en humanos y genotipo 4 en cerdos) y el genotipo 1 de humanos no es capaz de infectar a los cerdos, por lo que es poco probable la existencia de un reservorio animal responsable de mantener la enfermedad. En estas regiones la importante población de individuos con infección subclínica por VHE podría actuar como reservorio principal, manteniendo de forma continua la infección mediante contaminación fecal (83-84). En cuanto a otros reservorios animales, aunque el VHE parece endémico en ratas, este virus no es transmisible a primates (3). Así mismo en algunas regiones vacas, ovejas y cabras tienen una alta prevalencia de anti-VHE, pero no se ha aislado el VHE a partir de estas especies domésticas (84).

Seroprevalencia del VHE (Figura 4):

La presencia de anticuerpos IgG anti-VHE, evidencia de exposición al VHE, se ha encontrado en sujetos sanos en todo el mundo. En general, en los países en desarrollo, donde las condiciones sanitarias del agua potable son muy deficientes y la hepatitis E es frecuente, las tasas de prevalencia son más altas que en los países desarrollados con baja frecuencia de casos clínicos de hepatitis E (Figura 4). Son áreas de alta endemicidad (34, 90): i) Asia Sur y Central, con un 20%-30% de prevalencia en China, 45% en áreas rurales de Malasia y hasta un 20% en India. ii) Norte de África y Oriente Medio con un 26% en Egipto (70% en algunas series de adultos), y un 17% en Arabia Saudí. En la India y otros países endémicos, a pesar de los frecuentes brotes de hepatitis E, la seroprevalencia anti-HEV (4-20%) es inferior a la de hepatitis A (VHA) (34). Al contrario, en Egipto el anti-VHE se detecta anti-VHE hasta en el 70% en algunas series de adultos a pesar de la ausencia de brotes de la enfermedad (34). En los países desarrollados, se han reportado tasas de seroprevalencia de anti-HEV inferiores en general, del 1-3% (Ej.: EEUU y Alemania 2.1%, Francia 0.9%, España 2.2%-7%), con casos superiores al 20% en ciertos grupos o regiones (Ej. estados con gran actividad de ganadería porcina de EEUU) (6, 34, 90-91). No obstante, estas seroprevalencias parecen mayores de lo esperado teniendo en cuenta la baja tasa de enfermedad clínica por VHE en estas áreas. Así, en algunos estados de EEUU la prevalencia de anti-VHE es mayor que la de anti-VHA a pesar de la baja incidencia de hepatitis E (3). Estas tasas relativamente altas de Anti-VHE se observan a pesar del descenso en el nivel de anticuerpos tras infección por VHE primaria, Ej.: a los 14 años solo el 47% de afectados por un brote epidémico de VHE mantienen niveles detectables de anti-VHE y solo el 25% a los 30 años (92). Se observan diferencias de prevalencia de anticuerpos anti VHE asociadas a factores sociales, laborales, patologías asociadas...etc. Así, en veterinarios y granjeros que trabajan con cerdos en EEUU, Holanda, Moldavia y China la prevalencia anti-VHE es claramente superior a la de la población general (6, 7, 72). Estos datos sugieren que la infección por VHE en cerdos contribuye de forma importante a la alta prevalencia entre personas con exposición directa frecuente a estos animales e ilustran el carácter zoonótico de esta infección. En este sentido, que el VHE es endémico en cerdos con altas prevalencias de anti-VHE en todo el mundo (Ej.: casi el 100% en EEUU y México, 90% en Nueva Zelanda, 46% en Laos y 98% en España) y que comparten los genotipos 3 y 4 que infectan humanos en regiones no (7).

Para valorar las tasas de seroprevalencia hay que tener en cuenta la contribución relativa de la infección por VHE subclínica Ej.: en países endémicos es más del doble que las infecciones sintomáticas (55). También hay que valorar que la diferente sensibilidad y especificidad de los ensayos analíticos puede resultar en estimaciones de prevalencia erróneas, mas probablemente por "falsos negativos" que por "falsos positivos". Este hecho, unido al descenso de los títulos de Anti-VHE con el tiempo, sugiere que las seroprevalencias reales y el número total de infecciones por VHE pueden ser superiores a las reportadas. No obstante parece poco probable que las cifras de seroprevalencia cambien drásticamente en el futuro tras la introducción de pruebas de nueva generación.

La presentación clínica de la infección por VHE.**Hepatitis Aguda:**

Es la presentación clínica más común de la infección por VHE, que afecta habitualmente a individuos de 15 a 40 años de forma autolimitada y sin secuelas, que se manifiesta de 3 a 6 semanas después del contacto, con formas que van de subclínica (anictérica) a hepatitis colestásica severa con ictericia, anorexia, náuseas, vómitos y ocasionalmente fiebre que duran de 1 a 6 semanas. El fallo hepático agudo puede ocurrir en ~1% de los casos, con mayor morbi-mortalidad en pacientes con hepatopatías crónicas (93) y mujeres embarazadas. Estas muestran mayores tasas de mortalidad (15-20%) (Figura 3) y peor pronóstico obstétricos y fetal que las infectadas con otras hepatitis virales (56). A nivel epidemiológico se pueden observar diferencias entre zonas endémicas y no endémicas:

Zonas con infección por VHE endémica

En estas áreas la infección por VHE, fundamentalmente de genotipos 1 y 2 (Figura 2B), ocurre principalmente en adultos jóvenes con formas clínicas muy variadas, sobre todo hepatitis aguda icterica autolimitada, indistinguible de la causada por otros virus hepatotropos (3, 34, 90). La proporción de casos severos de insuficiencia hepática aguda es superior a la observada en otros virus como el VHA, con tasas de mortalidad del 0,5% a 4%, 0.07-0.6% en los brotes epidémicos (34). La alta prevalencia de anticuerpos anti-VHE en regiones endémicas y la ausencia de síntomas de hepatitis aguda apuntan a una infección preferentemente asintomática o con evidencias de

laboratorio de hepatitis E anictérica (elevación de enzimas hepáticas -ALT- y valores normales de bilirrubina en el suero). La sobreinfección por VHE de pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología puede provocar lesiones hepáticas agudas superpuestas y un cuadro clínico de infección hepática aguda que puede empeorar su pronóstico (93).

Áreas no endémicas para infección por VHE

En países no endémicos, la infección por VHE, causada por los genotipos 3 y 4 (Figura 2B), suele detectarse mediante pruebas serológicas en casos con hepatitis inexplicables, sobre todo en pacientes de más de 60 años (90). La enfermedad clínica en estos casos es similar a la observada en las regiones endémicas, aunque con una proporción mayor de hepatitis ictericas. La mayoría de los pacientes son hombres de mediana edad o mayores, a menudo con patologías previas (34), que parece justificar su peor pronóstico en comparación con los casos de zonas endémicas.

Hepatitis Crónica por VHE

Hasta hace poco, se creía que el VHE, como el VHA, solo causaba de infecciones hepáticas agudas autolimitadas, no asociándose a procesos de cronicación. Sin embargo, recientemente se ha descrito la persistencia de la infección por VHE con enfermedad hepática crónica, e incluso progresión a cirrosis, en pacientes inmuno-suprimidos como receptores de trasplante de órganos sólidos (12, 14, 94-95), pacientes hematológicos o en quimioterapia (96) o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (97). Inicialmente se reportaron 14 receptores de trasplante de órganos sólidos con ALT elevada y evidencias de infección por VHE, ocho de ellos con viremia (ARN-VHE) y elevación de ALT persistentes (95). Posteriormente se han reportado casos análogos, también en pacientes trasplantados (hígado, riñón o páncreas) (90). Se han reportado infecciones crónicas por VHE con cirrosis hepática en trasplantados renales (98) sugiriendo que la infección por VHE puede progresar a cirrosis. Todos los casos de infección crónica por VHE se asocian a personas inmunodeprimidas y son de genotipo 3, aunque esto puede ser debido a que este genotipo es el mayoritario de las zonas en que se han observado los casos. Se necesitan más estudios para determinar si el genotipo 1 de VHE, predominante en las zonas endémicas para el VHE, puede causar infección persistente.

Diagnóstico de laboratorio de la infección por VHE

Técnicas serológicas y virológicas.

La hepatitis E es clínicamente indistinguible de los otros tipos de hepatitis viral aguda, por lo que un diagnóstico preciso de la hepatitis E debe basarse en pruebas de laboratorio (pruebas serológicas y detección de ARN viral) (Figura 5). La pertenencia de los cuatro genotipos de VHE a un único serotipo (38) ha facilitado el desarrollo de ensayos de diagnóstico universales tipo ELISA para detectar anticuerpos específicos (Anti-VHE) de tipo IgG e IgM sea cual sea el genotipo del VHE. Las técnicas comerciales para la detección de IgG o IgM anti-VHE (Ej.: Genelabs Diagnostics- Singapur, Abbott Labs-Alemania etc.) se basan en la detección de anticuerpos frente a la proteína altamente conservada e inmunogénica de la cápsida viral codificada por ORF2, aunque no siempre el mismo fragmento o epítipo de esta. Estos ensayos se ven afectados por interferencias inmunológicas como el factor reumatoide, y autoanticuerpos (73). Las diferencias en sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas son especialmente relevantes en el diagnóstico de la infección por VHE. Así, una evaluación reciente de seis inmunoensayos enzimáticos IgM anti-VHE (2 "in house" y cuatro comerciales) muestra diferencias significativas de sensibilidad (del 72% al 98%) y especificidad (del 78% a 98%) (99). Estas diferencias son debidas principalmente a una baja sensibilidad para la detección de anti-VHE en la fase convalescente (falsos negativos más que falsos positivos) (73). Las prestaciones analíticas de estos ensayos también se ven afectadas por la compleja cinética de la respuesta anti-VHE que puede tener una duración variable frente a cada epítipo. Así mismo, esta respuesta puede ser deficiente, especialmente durante la infección subclínica (57), y disminuir significativamente después de infección aguda (92). A nivel virológico se efectúa la detección del genoma viral ARN-VHE y su genotipado por secuenciación. Se utilizan ensayos no comerciales, "in-house" (no estandarizados), de PCR con transcripción reversa (RT-PCR) convencionales y en tiempo real para la detección del ARN del VHE en muestras de sangre, heces y aguas residuales (66, 72, 85, 88).

Marcadores serológicos y virológicos de la infección por el VHE

La respuesta serológica anti-HEV en pacientes presenta un patrón serológico clásico de anti-VHE IgM e IgG (55, 73) (Figura 5) detectable generalmente en el momento de la aparición de la enfermedad.

La IgM anti-VHE aparece durante la fase aguda de la enfermedad tan precozmente como a los 4 días del inicio de la ictericia, se detecta en >90% de los pacientes en las dos primeras semanas tras la aparición de la enfermedad, con el pico en el periodo sintomático y permanece detectable 4-5 meses (28, 73). Así la IgM anti-VHE es un marcador muy adecuado para el diagnóstico de la infección aguda. La respuesta de IgG anti-VHE es muy precoz, comienza a desarrollarse poco después o incluso simultáneamente a la respuesta de IgM (100). En macacos se ha detectado IgG anti-VHE en suero a las 3-4 semanas tras la inoculación, durante el pico de elevación de ALT, y en voluntarios humanos, aumentó durante la fase sintomática (28). La IgG anti-VHE aumenta a lo largo de la fase aguda y en la etapa de convalecencia, permaneciendo años después de la infección, aunque sus niveles disminuyen con el tiempo (73). No obstante, es posible que la diferente duración de la persistencia de IgG anti-VHE este relacionada con el diferente rendimiento de los métodos de evaluación utilizados. Así algunos ensayos comerciales de IgG anti-VHE disponibles muestra concordancias que van del 40% al 70% (73).

Por lo tanto, la aparición de IgM anti-VHE sin IgG indica una infección muy reciente, mientras que la presencia de IgG anti-VHE sin IgM apunta a una infección pasada. No obstante, como los anticuerpos IgG anti-VHE aparecen muy temprano, ambos tipos de anticuerpos, IgG e IgM, pueden detectarse en la fase aguda.

El ARN-VHE es el único marcador virológico útil. Se puede detectar en suero y heces durante la fase aguda de la infección (o incluso antes de la elevación de ALT) mediante RT-PCR convencionales (RT-PCR-anidado: Retrotranscripción del ARN viral a cDNA seguido de doble PCR) o en tiempo real (88). La detección de ARN-VHE permite establecer la replicación viral y su caracterización genotípica posterior (Ej.: genotipo viral por secuenciación). No obstante, el ARN-VHE tiene un valor limitado para el diagnóstico de infección aguda por lo breves que son los periodos de viremia, (unas 2 semanas en suero y unas 4 en heces, con casos de 8 a 12 semanas) (55).

Por lo tanto, el diagnóstico de laboratorio de la hepatitis E aguda se basa en la presencia de IgM anti-VHE en suero y / o la detección de ARN del VHE en suero o heces. Desde el punto de vista puramente serológico, una infección aguda por el VHE es en general positiva para IgM e incluso IgG anti-VHE, mientras que sólo este último es positivo para infección pasada y tiene más valor en estudios de seroprevalencia. En pacientes inmunosuprimidos, de seroconversión tardía o incluso ausente, se debe incluir la detección del ARN-VHE. Hay que tener en cuenta que la detección de IgM-VHE presenta problemas tanto de especificidad (Ej.: detección de IgM anti-VHE en pacientes sin otros marcadores serológicos y signos clínicos de hepatitis aguda E) como de sensibilidad (Ej.: ausencia de IgM anti-VHE en presencia de ARN-VHE) (73).

Abordaje futuro de la infección por VHE: Prevención y Terapia antiviral

Puesto que la contaminación del agua potable con materiales fecales es la principal forma de transmisión del VHE, las medidas principales de prevención de esta infección son el saneamiento y adecuación de las distribuciones de agua potable así como la educación en higiene personal de la población. También hay que poner énfasis en la correcta manipulación de los alimentos, y evitar el consumo de carne poco cocida o cruda. Respecto a posibles programas de vacunación, la existencia de un único serotipo de VHE facilita la producción de una vacuna de amplia reacción cruzada. En este sentido, se han probado con éxito en voluntarios humanos dos vacunas basadas en péptidos derivados del proORF2 (cápsida viral), que contiene epítomos neutralizantes comunes a los diferentes genotipos (34, 101-102). No obstante como la población de prueba en era en su mayoría hombres jóvenes, aun son necesarias pruebas de seguridad en mujeres embarazadas, niños y otros grupos de riesgo como personas con enfermedad hepática crónica. También se necesitan más estudios para determinar la duración de la protección que confieren estas vacunas. A pesar del éxito de los ensayos de estas vacunas, su posible comercialización es una incógnita, ya que, a pesar de la evidente necesidad de una vacuna, el mercado potencial en los países industrializados es muy pequeño, limitado probablemente a militares y civiles que viajen a regiones endémicas. En contraste, estas vacunas serían de una gran utilidad en los países en desarrollo (especialmente en mujeres embarazadas), pero su costo tendría que ser lo suficientemente bajo como para estar al alcance de las economías de estos países. La hepatitis E presenta peculiaridades como para plantearse posibles abordajes terapéuticos como la severidad de la infección en mujeres embarazadas, el agravamiento de la patología hepáticas crónicas y la aparición de casos de infección crónica por VHE en individuos inmunocomprometidos. Un enfoque lógico sería centrarse en la caracterización bioquímica y estructural de las proteínas no estructurales del VHE (proteasas, helicasas y replicasas) y desarrollar y ensayos *in vitro* para la detección de inhibidores potenciales de estas proteínas. Este tipo de fármacos ya están en uso clínico para otras infecciones y se podrían utilizar como base para el desarrollo de nuevas terapias para la infección por VHE.

BIBLIOGRAFIA:

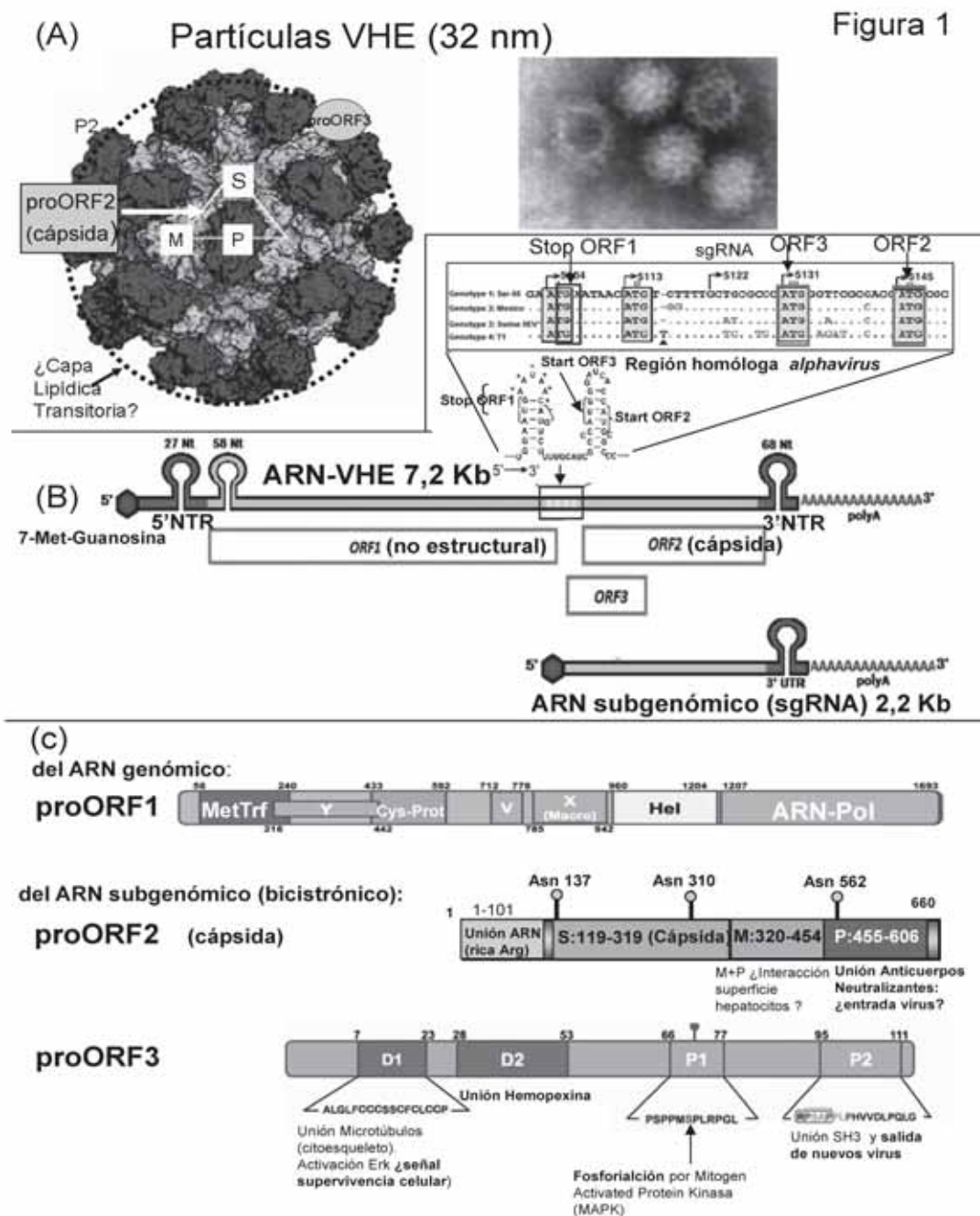
- 1) Vishwanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955–56), a critical study: epidemiology; Indian J. Med. Res. 1957;45:49–58
- 2) Okamoto, H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. Virus Res. 2007;127: 216–228.
- 3) Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J Hepatol 2008; 48: 494–503.
- 4) Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky, DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983;20: 23–31.
- 5) Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. Virology 1991;185:120–131.
- 6) Meng XJ. Hepatitis E virus: Animal Reservoirs and Zoonotic Risk. Vet Microbiol 2010;140(3-4):256-65
- 7) Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis: animal reservoirs and emerging risk. Vet Res 2010;41(6):46. doi:10.1051/vetres/2010018
- 8) Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jordi R, Martin M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. Emerg. Infect. Dis 2003;9:448–454.
- 9) Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. Rev. Med. Virol. 2006;16:5–36.
- 10) Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat, Emerg. Infect. Dis. 2005;11:1958–60.

- 11) Yazaki Y., Mizuo H., Takahashi M., Nishizawa T., Sasaki N., Gotanda Y., Okamoto H. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be foodborne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food, *J. Gen. Virol.* 2003;84:2351–7.
- 12) Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, Otal P, Esposito L, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1744–1748.
- 13) Gerolami R, Moal V, Colson P: Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008; 358: 859–860.
- 14) Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP: Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008; 14: 547–553.
- 15) Hosseini-Moghaddam SM, Zarei A, Alavian SM, Mansouri M. Hepatitis E Virus Infection: A General Review with a Focus on Hemodialysis and Kidney Transplant Patients. *Am J Nephrol* 2010;31:398–407
- 16) Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med* 2007; 5: 25.
- 17) Xing L, Li TC, Mayakaki N, Simon MN, Wall JS, Moore M, Wang CY, Takeda N, Wakita T, Miyamura T, Cheng RH. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. *J Biol Chem* 2010;285(43):33175–83
- 18) Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Knipe, D.; Howley, P.; Griffin, D.; Lamb, R.; Martin, M.; Roizman, B. editors. *Fields Virology*. 4th edition. Lippincott:Williams and Wilkins; Philadelphia, PA: 2001. p. 3051–3061.
- 19) Tam AW, White R, Reed E, Short M, Zhang Y, Fuerst TR and Lanford RE. In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in vivo-infected primary macaque hepatocytes. *Virology* 1996;215: 1–9
- 20) Graff J, Torian U, Nguyen H and Emerson SU. A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J. Virol.* 2006;80:5919–26
- 21) Ahmad I, Prasida Holla R, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011 in press. Doi:10.1016/j.virusres.2011.02.011
- 22) Graff J, Zhou YH, Torian U, Nguyen H, St Claire M, Yu C, Purcell RH and Emerson SU. Mutations within potential glycosylation sites in the capsid protein of hepatitis E virus prevent the formation of infectious virus particles; *J. Virol.* 2008;82:1185–94
- 23) Li S, Tang X, Seetharaman J, Yang C, Gu Y, Zhang J, D Hu, Shig JW, Hew CL, Sivaraman J, Xia N. Dimerization of hepatitis E virus capsid protein E2s domain is essential for virus–host interaction. *PLoS Pathog* 2009;5: e1000537
- 24) Huang YW, Opriessnig T, Halbur PG, Meng XJ. Initiation at the third in-frame AUG codon of open reading frame 3 of the hepatitis E virus is essential for viral infectivity in vivo. *J. Virol* 2007;81:3018–26.
- 25) Emerson SU, Nguyen H, Torian U, Purcell RH. ORF3 protein of hepatitis E virus is not required for replication, virion assembly, or infection of hepatoma cells in vitro. *J. Virol* 2006;80:10457–64.
- 26) Nagashima S, Takahashi M, Jirintai D, Tanaka T, Yamada K, Nishizawa T, Okamoto HA. PSAP motif in the ORF3 protein of hepatitis E virus is necessary for virion release from infected cells. *J. Gen. Virol.* 2011;92: 269–78.
- 27) Taneja S, Sen S, Gupta VK, Aggarwal R, Jameel S. Plasma and urine biomarkers in acute viral hepatitis E. *Proteome Sci.* 2009;7: 39.
- 28) Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jaqmeel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008;33(4):451–464
- 29) Emerson SU, Nguyen H, Graff J, Stephany DA, Brockington A, Purcell RH. In vitro replication of hepatitis E virus (HEV) genomes and of an HEV replicon expressing green fluorescent protein; *J. Virol.* 2004;78:4838–46
- 30) Nanda SK, Panda SK, Durgapal H and Jameel S. Detection of the negative strand of hepatitis E virus RNA in the livers of experimentally infected rhesus monkeys: evidence for viral replication; *J. Med. Virol.* 1994;42: 237–40.
- 31) Grandadam M, Tebbal S, Caron M, Siriwardana M, Larouze B, Koeck JL, Buisson Y, Enouf V, Nicand E. Evidence for hepatitis E virus quasiespecies. *J. Gen. Virol.* 2004;85:3189–94.
- 32) Takahashi, K., Toyota, J., Karino, Y., Kang, J.H., Maekubo, H., Abe, N, Mishiro, S. Estimation of the mutation rate of hepatitis E virus based on a set of closely related 7.5-year-apart isolates from Sapporo, Japan. *Hepatol Res.* 2004;29:212–15.
- 33) Lu L, Li C, Hagedorn CH1. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev. Med. Virol.* 2006; 16: 5–36.
- 34) Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1484–93
- 35) Zhang W, Yang S, Ren L, Shen Q, Cui L, Fan K, Huang F, Kang Y, Shan T, Wei J, Xiu H, Lou Y, Liu J, Yang Z, Zhu J, Hua X. Hepatitis E virus infection in central China reveals no evidence of cross-species transmission between human and swine in this area. *PLoS One* 4 2009;12: e8156.
- 36) John R, Plenge-Bönig A, Hess M, Ulrich RG, Rettz J, Schielke A. Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broadspectrum RT-PCR. *J. Gen. Virol.* 2010;91(3):750–8.
- 37) Arankalle VA, Chobe LP, Chadha MS. Type-IV Indian swine HEV infects rhesus monkeys. *J. Viral. Hepat.* 2006; 3: 742–5.
- 38) Guo H, Zhou EM, Sun ZF, Meng XJ, Halbur PG. Identification of B-cell epitopes in the capsid protein of avian hepatitis E virus (avian HEV) that are common to human and swine HEVs or unique to avian HEV. *J. Gen. Virol.* 2006; 87: 217–23.
- 39) Pina S, Buti M, Cotrina M, Piella J, Girones R. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J. Hepatol.* 2000; 33: 826–33.
- 40) Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, Hino K, Miyakawa H, Miyakawa Y, Maekubo H, Mishiro S. Full-length sequences of six hepatitis E virus isolates of genotypes III and IV from patients with sporadic acute or fulminant hepatitis in Japan. *Intervirology* 2003;46:308–18.

- 41) Norder H, Sundqvist L, Magnusson L, Ostergaard-Breum S, Lofdahl M, Larsen LE, Hjulsager CK, Magnius L, Bottiger BE, Widen F. Endemic hepatitis E in two Nordic countries. *Euro Surveill.* 2009;14(19), Article 7. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19211>.
- 42) Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschuur F, van den Berg H, Vennema H, Duizer E, Koopmans M, de Roda Husman AM. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(3):381–7
- 43) Takahashi K, Okamoto H, Abe N, Kawakami M, Matsuda H, Mochida S, Saku-gawa H, Sugino-shita Y, Watanabe S, Yamamoto K, Miyakawa Y, Mishi-ro S. Virulent strain of hepatitis E virus genotype 3, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(5), 704–9.
- 44) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Arakawa T, Karino Y, Toyota J, Takahashi K, Mishi-ro, S. Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res* 2006;36:301–307.
- 45) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997; 94: 9860–5.
- 46) Yu Y, Sun J, Liu M, Xia L, Zhao C, Harrison TJ, Wang Y. Seroepidemiology and genetic characterization of hepatitis E virus in the northeast of China. *Infect. Genet. Evol.* 2009;9(4):554–61
- 47) Tai ALS, Cheng PKC, Ip SM, Wong RMC, Lim WWL. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in Hong Kong. *J. Med. Virol.* 2009;81(6):1062–8.
- 48) Billam P, Huang FF, Sun ZF, Pierson FW, Duncan RB, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ. Systematic pathogenesis and replication of avian hepatitis E virus in specific-pathogen-free adult chickens. *J Virol* 2005;79:3429–37.
- 49) Ippagunta SK, Naik S, Jameel S, Ramana KN, Aggarwal R. Viral RNA but no evidence of replication can be detected in the peripheral blood mononuclear cells of hepatitis E virus-infected patients. *J. Viral Hepat.* 2011;18(9):668-72.
- 50) Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149–50.
- 51) Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik SR, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet* 2000;356:1081–2
- 52) Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J. Infect. Dis.* 1989;159:1042–49.
- 53) Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. *J. Viral Hepat.* 2006;13:835–9
- 54) Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse?. *Hepatology* 2008; 48: 1577–85.
- 55) Krawczynski K, Meng XJ, Rybcznska. Pathogenic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res* 2011 in press. Doi:10.1016/j.virusres.2011.03.007
- 56) Prusty B K, Hedau S, Singh A, Kar P and Das B C 2007 Selective suppression of NF-kBp65 in hepatitis virus-infected pregnant women manifesting severe liver damage and high mortality; *Mol. Med.* 13 518–526
- 57) Aggarwal R, Kamili S, Spelbring J, Krawczynski K. Experimental studies on subclinical hepatitis E virus infection in cynomolgus macaques. *J. Infect. Dis.* 2001;184(11): 1380–5.
- 58) Hollinger FB, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 911–947 [chapter 27].
- 59) Kasornrorkbua C, Guenette DK, Huang FF, Thomas PJ, Meng XJ, Halbur PG. Routes of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42(11):5047–52.
- 60) Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, Tsareva TS, Bruna JD, Royer RL, Purcell RH, Emerson SU. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch. Virol.* 1998;143(7):1405–15.
- 61) Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, Mushahwar IK, Purcell RH, Emerson SU, 1998b. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. 1998: *J. Virol.* 72(12), 9714–21.
- 62) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishi-ro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004;44:934–40.
- 63) Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. Transfusion-transmitted hepatitis E in a “nonhyperendemic” country. *Transfus. Med.* 2006;16, 79–83
- 64) Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J. Med. Virol.* 2004;74, 563–572.
- 65) Matsubayashi K, Kang JH, Sakataq H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, Sato S, Kato T, Nidhimori H, Tsuji K, maguchi H, Yoshida J, Maekubo H, Mishi-ro S, Ikeda H. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008;48(7):1368–75.
- 66) Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008; 80: 646–58.
- 67) Aggarwal R, Naik SR (1994) Hepatitis E: intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J. Hepatol.* 1994;21:718–23.
- 68) Somani SK, Aggarwal R, Naik SR, Srivastava S, Naik S. A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E infection; *J. Viral Hep.* 2003;10:446–9

- 69) WHO. Viral Hepatitis Statement A62/22. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-en.pdf.
- 70) Fix AD, Abdel-Hamid M, Purcell RH, Shehata MH, Abdel-Aziz F, Mikhail N, Sebai H, Nafeh M, Habib M, artur RR, Emerson SU, Stickland GT. Prevalence of antibodies to hepatitis E in two rural Egyptian communities. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:519–523.
- 71) Meng, XJ. Hepatitis E as a zoonosis. In: Thomas, H.; Zuckermann, A.; Lemon, S., editors. *Viral Hepatitis*. 3rd edition. Blackwell Publishing Ltd; Oxford, U.K.: 2006. p. 611–23.
- 72) Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011 in press. Doi:10.1016/j.virusres.2011.04.030
- 73) Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011 in press. Doi:10.1016/j.virusres.2011.06.006
- 74) Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, Vaughn DW, Innis BL, Chan L, Cheung P, Shrestha MP. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J. Infect. Dis.* 1995;172 (4): 927–933.
- 75) Husain, M.M., Srivastava, R., Akondy, R., Aggarwal, R., Jameel, S., Naik, S. Evidence of hepatitis E virus exposure among seronegative healthy residents of an endemic area. *Intervirology* 2010;54 (3):139–43.
- 76) Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, Rey JL, Buisson Y. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. *Lancet* 2001;357 (9249):68–69.
- 77) Kar P, Jilani N, Husain SA, Pasha ST, Anand R, Rai A, Das BC. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy?. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103:2495–501.
- 78) Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1094–101.
- 79) Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025–6.
- 80) Arankalle VA, Chobe LP, Jha J, Chadha MS, Banerjee K, Favorov MO, Kalinina T, Fields H. Aetiology of acute sporadic non-A, non-B viral hepatitis in India. *J. Med. Virol.* 1993; 40: 121–5.
- 81) Ippagunta SK, Naik S, Sharma B, Aggarwal R. Presence of hepatitis E virus in sewage in Northern India: frequency and seasonal pattern. *J. Med. Virol.* 2007;79:1827–31.
- 82) Somani SK, Aggarwal R, Naik SR, Srivastava S, Naik S. A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E virus infection. *J. Viral. Hepat.* 2003; 10: 446–9.
- 83) Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, Chadha MS, Kundu B, Walimbe AM. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J. Hepatol.* 2002; 36: 417–25.
- 84) Shukla P, Chauhan UK, Naik S, Anderson D, Aggarwal R. Hepatitis E virus infection among animals in northern India: an unlikely source of human disease. *J Viral Hepat* 2007;14:310–317.
- 85) Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK. A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J. Gen. Virol.* 1999; 80: 681–90.
- 86) Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, Mushahwar IK, Purcell RH, Emerson SU. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J. Virol.* 1998; 72: 9714–21.
- 87) Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S., Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings, *Lancet* 2003;362:371–3.
- 88) Rodriguez-Manzano J, Miagostovich M, Hundesa A, Clemente-Casares P, Carratale A, Buti R, Girones R. Analysis of the evolution in the circulation of HAV and HEV in eastern Spain by testing urban sewage samples. *J Water Health* 2010;8(2):346–54.
- 89) Widen F, Sundqvist L, Matyi-Toth A, Metreveli G, Belak S, Hallgren G, Norder H. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in humans, pigs and wild boars in Sweden. *Epidemiol. Infect.* 2011;139(3):361–71.
- 90) Bihl F, Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:817–21.
- 91) Buti M, Dominguez A, Plans P, Jardi R, Schaper M, Espuñes J, Cardeñosa N, Rodriguez-Frias F, Esteban R, Plasencia A, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(12):1382–32.
- 92) Khuroo MS. Seroepidemiology of a second epidemic of hepatitis E in a population that had recorded first epidemic 30 years before and has been under surveillance since then. *Hepatol. Int.* 2010;4(2):494–9.
- 93) Hamid S, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, Siddiqui A, Jafri W. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease; *Hepatology* 2002;36 474–8
- 94) Gerolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J. Hepatol.* 2009;50 (3), 622–624
- 95) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezani L, Peron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358: 811–7.
- 96) le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Röcken C, Vuong GL, Neuburger S, Hemmati PG, Dörken B, Arnold R. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut* 2009;58:699–702.
- 97) Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1025– 1027.
- 98) Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res* 2011 in press. Doi: 10.1016/j.virusres.2011.03.017

- 99) Drobeniuc J, Meng J, Reuter G, Greene-Montfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, Kamili S, Teo CG., 2010. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin. Infect. Dis.* 2010;51 (3), e24–e27.
- 100) Khuroo, M.S., Kamili, S., Dar, M.Y., Moecklii, R., Jameel, S. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993;341 (8856): 1355.
- 101) Wang L, Zhuang H. Hepatitis E: an overview and recent advances in vaccine research. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2157–62.
- 102) Deshmukh TM, Lole KS, Tripathy AS, Arankalle VA. Immunogenicity of candidate hepatitis E virus DNA vaccine expressing complete and truncated ORF2 in mice. *Vaccine* 2007;25:4350–60.



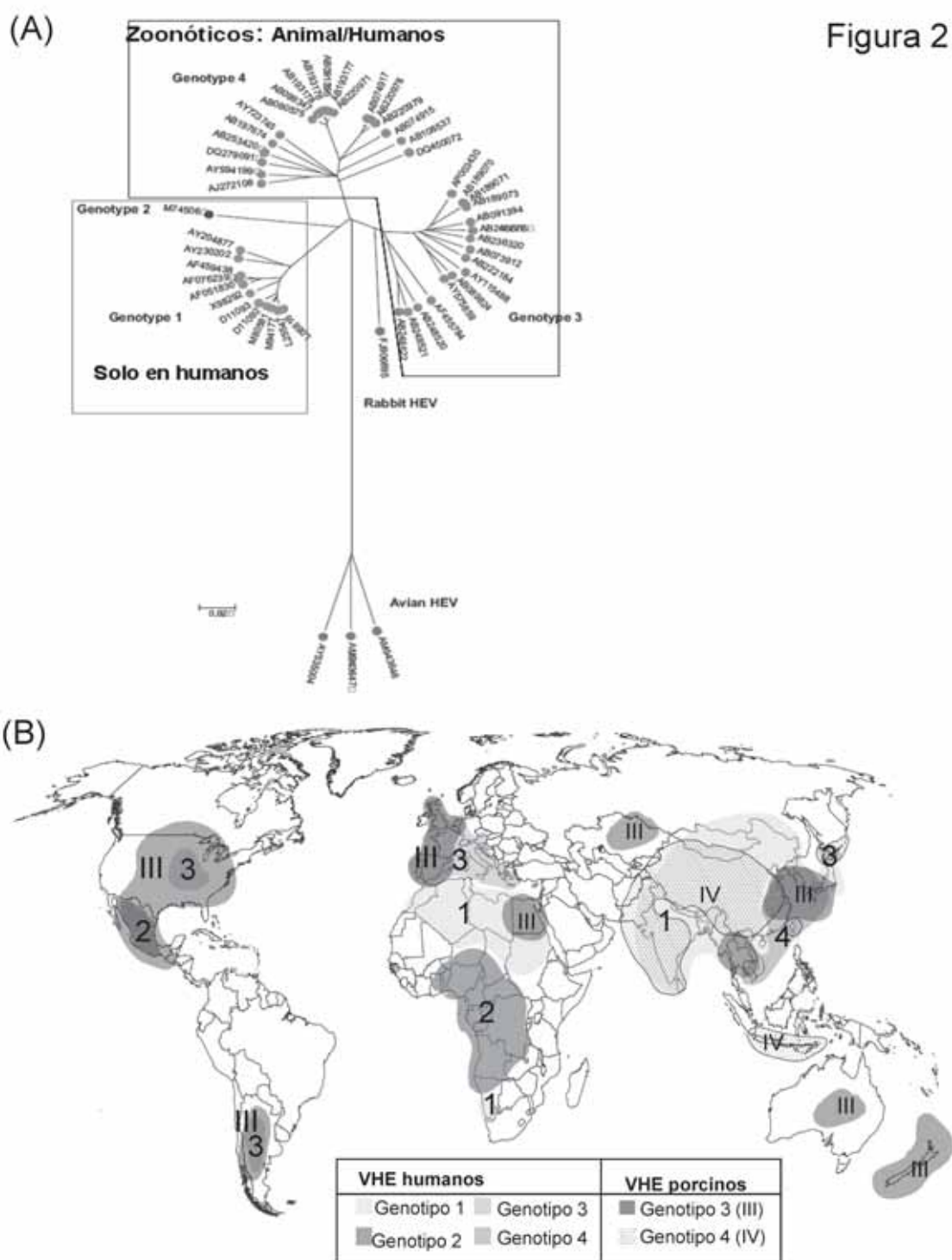
- A) Micrografía electrónica de partículas virales del VHE (28) y estructura cristalina de partículas pseudo virales mostrando los diferentes dominios de la proteína proORF2: S (rosa), M (verde) y P (azul). (de Mori Y, Matsuura Y. Vir Res 2011 doi:10.1016/j.virusres.2011.03.015).
- B) Estructura del genoma del VHE: Cadena de ARN de ~7,2 kb de sentido positivo: residuo 7-Metil-Guanosina (7-Me-Guanosina) en su extremo 5' ("cap"), cola poli-A en extremo 3', regiones no traducidas 5'NTR y 3'NTR (con fragmentos plegados "tallo-lazo"), los tres marcos de lectura abierta: ORF1 ORF2 y ORF3 y la región homóloga a alphavirus que contiene el codón de parada ("stop") de ORF1, y los de inicio (ATG) de ORF3 y ORF2 y la posición de inicio del ARN subgenómico de 2,2 kb que actúa como transcrito para ORF2 y ORF3.
- C) Esquemas de las proteínas codificadas por el genoma del VHE.

proORF1(Poliproteína no estructural): MetTrf (metil transferasa), Cys-Prot (Cys proteasa parecida a papaina), Hel (Helicasa), ARN polimerasa dependiente de ARN (ARN polimerasa). Además dos regiones análogas a proteínas no estructurales de otros virus ARN de cadena positiva: X (macrodominio) e Y. la región V (región rica en Arg) puede actuar como bisagra.

proORF2 (Proteína estructural, componente de la cápsida viral). El dominio S forma polímeros que dan lugar a la estructura de la cápsida y los dominios M y P (este sobresale de la cápsida. Figura 1A) parecen intervenir en el reconocimiento del receptor celular y contienen los epítomos neutralizantes

proORF3. (Fosfo-proteína reguladora multifuncional)

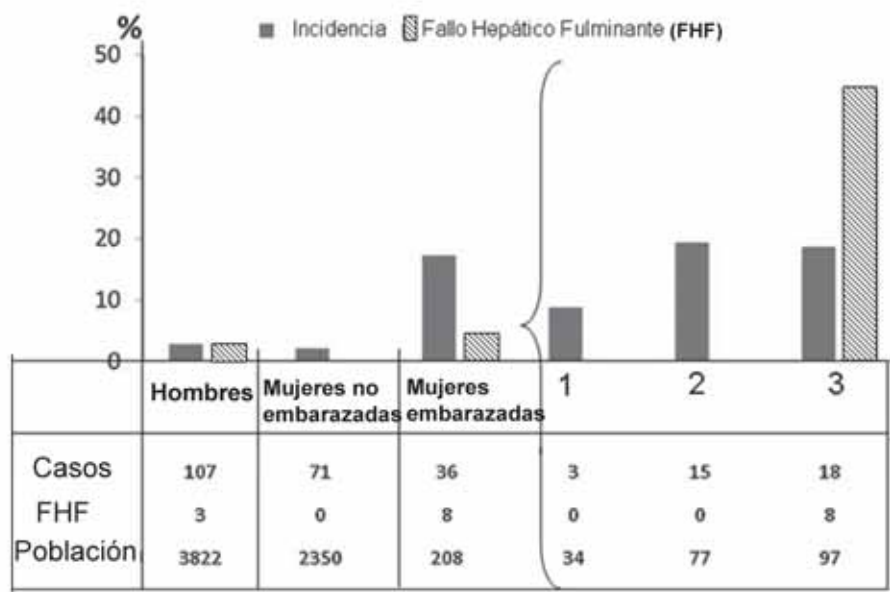
Esquemas modificados de (21).



(A) Arbol filogenético indicando los diferentes genotipos del VHE. Los números corresponden a la identificación de cada secuencia en GenBank. Modificado de (7).

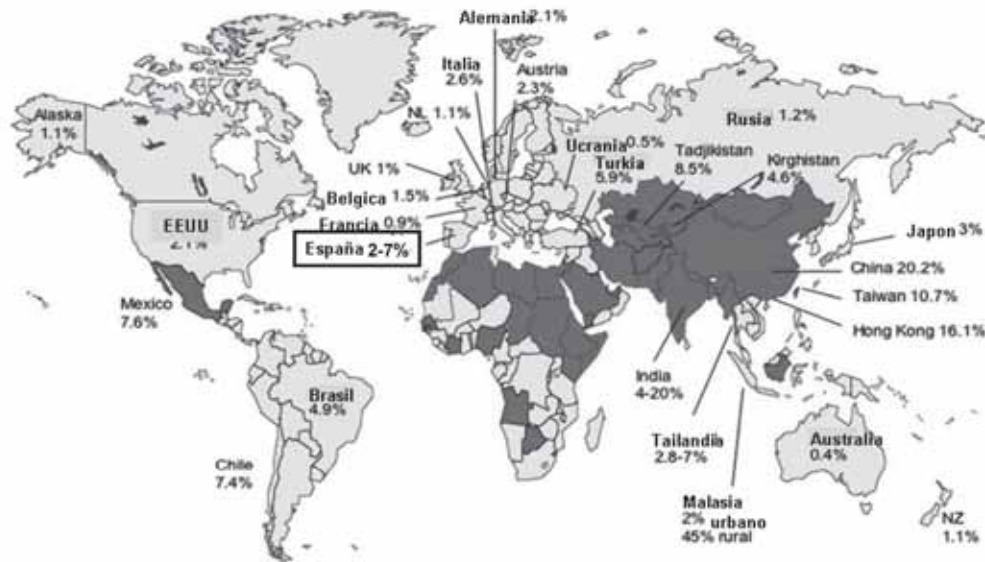
(B) Distribución mundial de los genotipos VHE en humanos y cerdos. Modificado de (3).

Figura 3



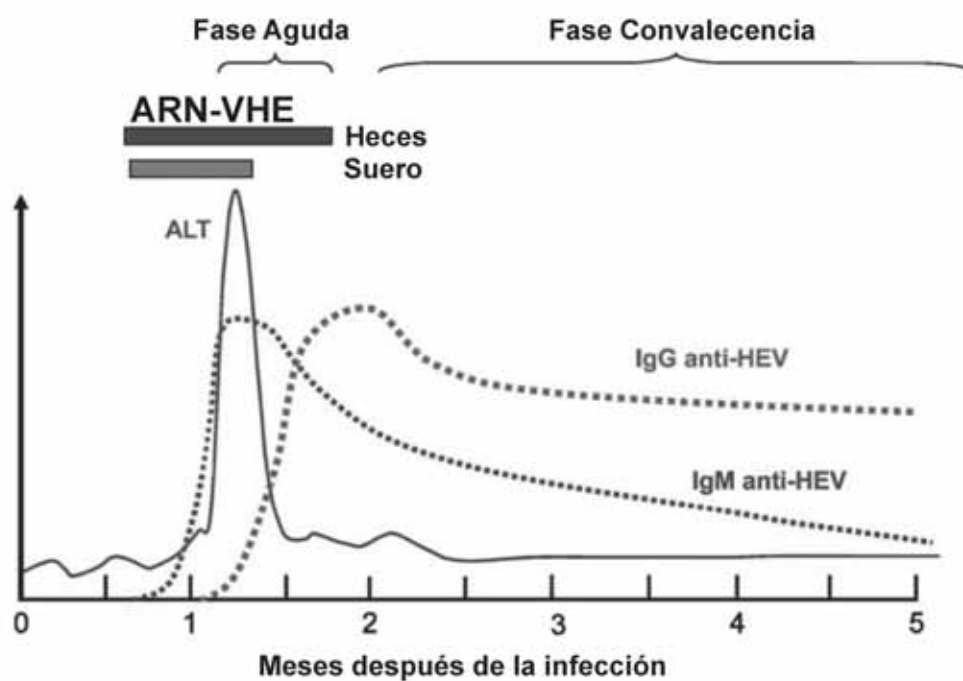
Brote epidémico de VHE en Kashmir 1978. Modificado de Khuroo M.S. et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. Am. J. Med. 1981;70: 252-5.

Figura 4



Seroprevalencia de anticuerpos anti-VHE IgG. Modificado de (28).

Figura 5



Perfil de marcadores de laboratorio en la hepatitis aguda por VHE autolimitada. Modificado de (55)

HEPATITIS CRÓNICA B: HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO.

José M. Sánchez Tapias
Consultor Senior
Servicio de Hepatología
IDIBAPS, CIBERHD
Hospital Clínico
Universidad de Barcelona

Introducción

El tratamiento de las enfermedades hepáticas resultantes de una infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) ha experimentado cambios sustanciales en los últimos años. Las razones que justifican estos cambios son la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas, tales como la cuantificación de la viremia y la posibilidad de identificar mutaciones en el genoma viral que confieren resistencia, la adquisición de nuevos fármacos y el mejor conocimiento de la utilización de estos nuevos recursos en la práctica clínica. A pesar de ello, el tratamiento de la hepatitis crónica B aún plantea controversias y la opción terapéutica óptima no está bien definida en todos los casos.

La hepatopatía crónica por virus B es una entidad muy heterogénea ya que no sólo existen diferencias notables entre unos pacientes y otros sino que el perfil evolutivo de la enfermedad de un paciente puede cambiar en el tiempo, tanto en sentido favorable como desfavorable, en ocasiones de forma brusca. Por otra parte, los fármacos disponibles para su tratamiento son relativamente numerosos, su mecanismo de acción es dispar y su eficacia no es absoluta, lo que comporta limitaciones notables. Por todo ello, decidir qué pacientes pueden beneficiarse del tratamiento, qué fármacos se deben utilizar y cuando se debe iniciar, cambiar o interrumpir el tratamiento es una decisión que puede ser difícil con cierta frecuencia. No obstante, a pesar de estos inconvenientes, el tratamiento correcto de la hepatitis B proporciona beneficios indudables y permite resolver situaciones graves que hace pocos años no raramente terminaban con la muerte del paciente.

El objetivo de este artículo es revisar el estado actual del tratamiento de la hepatitis crónica B desde un punto de vista clínico y práctico. Para ello examinaremos brevemente los fármacos disponibles y cómo utilizarlos de acuerdo con la situación clínica de cada paciente que, como resultado de la variabilidad de la historia natural de esta enfermedad, puede ser muy diversa. Finalmente se revisará también el tratamiento de la hepatitis B en situaciones especiales.

Fármacos disponibles

Interferón alfa

Está autorizado el uso de dos formas farmacéuticas: el *interferón estándar* (a-2a y a-2b) y el *interferón pegilado* a-2a. El interferón alfa ejerce una acción directamente antiviral y además estimula la actividad del sistema inmunitario contra el VHB, que puede dar lugar a un incremento de la lisis de los hepatocitos infectados. Este efecto puede tener consecuencias indeseables si la función hepática está comprometida. La acción del interferón estándar es fugaz, por lo que se debe administrar a diario o tres veces por semana, mientras que una inyección de interferón pegilado mantiene la actividad del fármaco durante una semana aproximadamente.

La dosis recomendada de interferón estándar es la de 5 MU diarios o 10 MU tres veces por semana durante un periodo de 16 semanas. La de interferón pegilado a-2a (el único autorizado de momento) es de 180 mgr por semana durante 48 semanas. Ambos se administran por vía subcutánea.

Entre los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo, la mejor tasa de respuesta sostenida (seroconversión HBe en el 30% de los casos) es la obtenida tras 48 semanas de tratamiento con interferón pegilado. Los pacientes con transaminasas más elevadas, concentración baja de DNA-VHB e infección por genotipo A o B tienen las máximas posibilidades de responder a este tratamiento.

La utilidad del interferón en la hepatitis con anti-HBe positivo no está bien definida. Se ha observado que menos de un tercio de los pacientes pueden mantenerse en remisión seis meses tras de haber recibido interferón pegilado durante 48 semanas, pero esta proporción va disminuyendo con el paso del tiempo. El perfil del paciente HBe negativo potencialmente buen respondedor a este tratamiento tampoco está bien definido.

No se han descrito resistencias al interferón.

El interferón tiene numerosos efectos secundarios cuya naturaleza e intensidad son muy variables. Algunos pacientes toleran bien el tratamiento mientras que en otros la mala tolerancia obliga a interrumpirlo. En la mayoría de los casos la tolerancia al tratamiento es intermedia. Entre los efectos secundarios más frecuentes se incluyen la aparición de un cuadro pseudogripal después de las inyecciones, la astenia, la cefalea, el insomnio, la diarrea, el prurito y otras alteraciones cutáneas, el dolorimiento osteomuscular y diversas manifestaciones de tipo depresivo. Frecuentemente ocasiona leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Estos efectos

adversos son transitorios y mejoran al concluir o interrumpir el tratamiento. En pocas ocasiones aparecen efectos adversos permanentes como son las alteraciones tiroideas, generalmente en forma de hipotiroidismo. Aún son más raros otros trastornos, generalmente de base autoinmune, como el desarrollo de una diabetes mellitus, las alteraciones pulmonares, la sarcoidosis o la trombopenia autoinmune grave. Se ha sugerido que los pacientes con hepatitis crónica B toleran el tratamiento mejor que los pacientes con hepatitis crónica C, pero este extremo no está bien documentado.

Análogos de los nucleósido(t)s

Estos fármacos tienen en común su capacidad para interferir con la replicación del VHB. Gracias a ello determinan un descenso marcado de la concentración del DNA-VHB en el suero, que refleja un descenso de la actividad replicativa del virus y comporta una mejoría de la necrosis hepatocelular y de la inflamación intrahepática, con descenso de las transaminasas y, a largo plazo, una mejoría de la fibrosis hepática. Se han documentado casos de regresión de la cirrosis y existen evidencias de que pueden determinar un descenso de la incidencia de carcinoma hepatocelular. Sin embargo adolecen del grave inconveniente de que no modifican, o lo modifican poco, el pool intracelular de cccDNA del VHB, que es un reservorio del virus que permite la reactivación de la infección cuando se interrumpe la administración del fármaco, lo que hace necesario prolongar el tratamiento durante largo tiempo, tal vez de forma indefinida, en muchos casos.

Está autorizado el uso de 5 análogos: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir. La combinación de tenofovir y emtricitabina está autorizada para el tratamiento de la infección por VIH pero no para el tratamiento de la hepatitis B. Todos ellos se administran por vía oral en una sola toma diaria y su tolerancia es buena, con efectos secundarios muy infrecuentes. Se distinguen entre sí por su distinta potencia antiviral y por su distinta barrera genética, es decir, su capacidad para permitir que emerjan mutantes resistentes. También su precio es diferente, un factor a considerar cuando se plantean tratamientos muy prolongados. La tabla 1 resume las principales características de estos fármacos.

Tabla 1. Principales características de los análogos nucleos(t)idos

Fármaco	Potencia antiviral	Barrera genética	Costo
Lamivudina	++	+	+
Telbivudina	+++	++	+++
Entecavir	+++	+++	+++
Adefovir	+	++	+++
Tenofovir	+++	+++	++/+++

Lamivudina

Es un análogo nucleósido que interfiere con el mecanismo de replicación del virus. Se administra por vía oral y es bien tolerado. Tiene una elevada potencia antiviral que determina un marcado descenso del nivel del DNA-VHB y un descenso o normalización, de las transaminasas, junto con mejoría histológica. La función hepática también mejora en los pacientes en que estuviera deteriorada. En pacientes con enfermedad hepática avanzada el tratamiento prolongado con lamivudina disminuye significativamente la aparición de descompensación y de carcinoma hepatocelular. En una minoría de pacientes con hepatitis crónica y HBeAg positivo, el efecto de un tratamiento corto (un año) puede ser suficiente, pero en la mayoría de los casos es necesario prolongar el tratamiento durante más tiempo, tal vez de forma indefinida. Esta estrategia tiene el inconveniente de que frecuentemente (hasta el 70% de los casos a los tres años en algún estudio) se acompaña de la aparición de mutaciones que confieren al virus resistencia frente al fármaco, y ocasiona una reducción significativa de los beneficios conseguidos hasta entonces con el tratamiento. Este es el principal motivo por el que *la lamivudina no está considerada actualmente un fármaco de primera elección para el tratamiento inicial de pacientes naïve con hepatitis crónica B*.

Por otra parte, lamivudina es activa frente a mutantes resistentes a adefovir (ver más adelante).

Se administra por vía oral en una sola toma de 100 mg, que debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 2). La tolerancia es excelente y el costo del tratamiento es relativamente bajo.

Tabla 2. Dosificación de lamivudina en pacientes con insuficiencia renal

	C. Creat. >50 ml/min	C. Creat. 30 - 50 ml/min	C. Creat. 15 - 30 ml/min	C. Creat. 5 - 15 ml/min	C. Creat. <5 ml/min
Dosis inicial	100 mg	100 mg h	35 mg	35 mg	35 mg
Dosis sucesivas	100 mg/24 h	50 mg/24 h	25 mg/24 h	15 mg/24 h	10 mg/24 h

Telbivudina

Es un análogo nucleótido más potente que lamivudina. Aunque su barrera genética es más alta que la de lamivudina, la tasa de aparición de resistencias es mayor que la de adefovir, entecavir o tenofovir. Por ello *no está recomendado como fármaco de primera elección*. Tiene resistencia cruzada con lamivudina. Se administra por vía oral a dosis de 600 mg/día, que deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 3).

Tabla 3. Dosificación de telbivudina en pacientes con insuficiencia renal

Dosis	C. Creat. >50 ml/min	C. Creat. 30 - 50 ml/min	C. Creat. <30 ml/min (no diálisis)	Enfermedad renal terminal
	600 mg/24 h	600 mg/48 h	600 mg/72 h	600 mg/96 h

Adefovir

Es un análogo nucleótido cuya potencia antiviral es menor que la de la lamivudina pero que tiene una barrera genética más elevada. Muy ocasionalmente puede inducir deterioro de la función renal. Es activo frente a mutantes resistentes a lamivudina y, en pacientes que han desarrollado resistencia a lamivudina, se ha demostrado que la continuación del tratamiento con ambos fármacos (lamivudina y adefovir) es muy eficaz habitualmente. En estos pacientes, por el contrario, la sustitución de lamivudina por adefovir comporta una elevada incidencia de fracaso del tratamiento.

Se administra por vía oral en una sola toma de 10 mg/d, que debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 4). La tolerancia es buena pero el costo del tratamiento es elevado.

Por su relativamente baja potencia antiviral y por su relativamente alta capacidad de provocar resistencia el adefovir *ya no está considerado como fármaco de primera elección* en el tratamiento de la hepatitis crónica B.

Tabla 4. Dosificación de adefovir en pacientes con insuficiencia renal

Dosis	C. Creat. >50 ml/min	C. Creat. 20 - 50 ml/min	C. Creat. 10 - 20 ml/min	C. Creat. <10 ml/min
	10 mg/24 h	10 mg/48 h	10 mg/72 h	10 mg semana

Entecavir

Es un análogo carbocíclico más potente que lamivudina y adefovir y con una elevada barrera genética. Es activo frente a mutantes resistentes a lamivudina aunque su actividad frente a éstas es menor que frente al virus salvaje. Estudios en pacientes con hepatitis HBeAg positivo y HBeAg negativo indican que, en comparación con lamivudina, entecavir suprime más profundamente la replicación del VHB e induce más frecuentemente normalización de transaminasas y mejoría histológica. La aparición de resistencias a entecavir es muy baja en pacientes naïve pero es considerablemente alta en pacientes con resistencia a lamivudina.

Se administra por vía oral. La dosis recomendada es de 0,5 mg/d en pacientes naïve y de 1 mg/d en pacientes con resistencia a lamivudina y, posiblemente, en pacientes con resistencia a lamivudina y adefovir. Las dosis deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 5). Es bien tolerado aunque no hay datos acerca de su seguridad a muy largo plazo y se han descrito unos pocos casos de acidosis láctica en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada. Su precio es elevado.

Tabla 5. Dosificación de entecavir en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Pacientes naïve	Resistencia a lamivudina
>50	0,5 mg/d	1 mg/d
30-49	0,25 mg/d	0,5 mg/d
10-20	0,15 mg/d	0,3 mg/d
<10 Hemodiálisis o Diálisis peritoneal	0.05mg/d ¹	0.1mg/d ¹

1. En los días de hemodiálisis administrar después de la sesión

Tenofovir

Es un análogo nucleótido muy similar a adefovir pero que, al ser menos nefrotóxico, puede ser utilizado a dosis mucho más elevadas (300 mg/día), lo que aumenta sensiblemente su potencia antiviral. Es activo frente a mutantes resistentes a lamivudina y telbivudina, pero es menos activo frente a mutantes resistentes a adefovir. Hasta el momento, no se han descrito mutaciones asociadas a resistencias a este fármaco.

Se han descrito casos de toxicidad renal, síndrome de Fanconi, hipofosfatemia y osteomalacia en pacientes tratados con este fármaco. Se administra a la dosis de 300 mg/día, que se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 4)

Tabla 6. Dosificación de tenofovir en pacientes con insuficiencia renal

Dosis	C. Creat. >50 ml/min	C. Creat. 30 - 49 ml/min	C. Creat <30 ml/min
	300 mg/24 h	300 mg/48 h	No se recomienda Si no hay alternativa, 300 mg/72-96 horas En pacientes en diálisis, 300 mg/sem. Tras una sesión de diálisis

Tratamientos combinados

Varios ensayos clínicos controlados han demostrado que el tratamiento combinado con interferón pegilado y lamivudina reduce la replicación del VHB más intensamente que la monoterapia con interferón o con lamivudina, pero este hecho no resulta en un aumento de la tasa de respuesta sostenida. Por tanto esta combinación no está recomendada actualmente.

El tratamiento combinado inicial con dos análogos de los nucleós(t)idos no ha sido bien evaluado y por el momento no hay datos que apoyen el uso de más de un fármaco en el tratamiento de pacientes naïve. Por el contrario está bien documentado que añadir adefovir (o, posiblemente, tenofovir) al tratamiento con lamivudina es altamente eficaz en pacientes con resistencia a lamivudina. Datos preliminares sugieren que el tratamiento combinado con entecavir y tenofovir puede ser útil en pacientes previamente politratados y portadores de virus con múltiples resistencias pero ni la eficacia ni la seguridad a largo plazo de esta combinación están bien evaluadas.

¿Interferón o análogos y cuál de éstos?

La decisión de utilizar una u otra forma de tratamiento antiviral es difícil y controvertida y no se dispone de suficientes datos basados en la evidencia que permitan delimitar claramente la indicación de un tratamiento u otro. Tras considerar las ventajas e inconvenientes de una u otra forma de tratamiento (Tabla 7), la elección debe basarse en el buen juicio clínico y en el acuerdo con el paciente, debidamente informado.

Tabla 7. Ventajas y desventajas de los tratamientos disponibles

Ventajas	Inconvenientes
Interferón	
Duración limitada del tratamiento Efecto duradero en los pacientes que responden ¹ Negativización de HBsAg más frecuente (5-8%) No resistencias	Administración por inyección Mala tolerancia por efectos adversos Elevado costo económico Efectos inmunológicos (aumento de citolisis, riesgo en enfermedad avanzada) Poca respuesta en paciente con alta viremia o inmunolaterantes
Análogos de los nucleós(t)idos	
Fácil administración oral Excelente tolerancia en general Buena inhibición de la replicación de VHB Costo económico relativamente bajo si el tratamiento es corto	Duración del tratamiento: larga o indefinida Aparición de resistencias Baja tasa de negativización de HBsAg Costo económico elevado si el tratamiento es largo, como suele ser habitual

1. Poco frecuente en hepatitis HBeAg negativo

Posiblemente, el paciente joven con HBeAg positivo, transaminasas claramente elevadas, DNA-VHB no muy elevado y genotipo A es el candidato ideal para recibir tratamiento con interferón.

Evaluación del paciente y tratamiento

La infección crónica por el virus B puede manifestarse de formas muy diferentes. Para definir la situación es necesario un estudio cuidadoso de cada paciente que, en muchas ocasiones requiere un seguimiento de la evolución durante algún tiempo. Para ello se deben efectuar controles clínicos, bioquímicos y virológicos (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, cuantificación de DNA-VHB en el suero) periódicos. Para evaluar la gravedad de la afectación hepática pueden ser útiles la ecografía abdominal y la biopsia hepática. Existe controversia acerca de la necesidad y utilidad de la biopsia hepática, por lo que la decisión debe ser individualizada en cada paciente. Está especialmente indicada en casos en los que los datos clínicos y virológicos no permiten establecer la indicación de tratamiento. El posible papel de las pruebas no invasivas para evaluar la fibrosis hepática (Fibroscan, scores numéricos) en pacientes con hepatitis B no ha sido bien estudiado.

El DNA-VHB sérico puede determinarse mediante distintos procedimientos comerciales, cualitativos o cuantitativos, que poseen diferente sensibilidad y rango de detección. Desde hace relativamente poco tiempo los resultados de la determinación cuantitativa del DNA-VHB se expresan en UI/mL. En el seguimiento del paciente es necesario que la determinación seriada del DNA-VHB se realice utilizando la misma técnica y preferentemente en el mismo laboratorio.

Para decidir el tratamiento es imprescindible considerar las diversas formas en que se manifiesta la infección crónica por el VHB, puesto que el enfoque terapéutico es diferente (Tabla 8).

Tabla 8. Situaciones clínicas asociadas a la infección crónica VHB

-
- Estado de portador inactivo del VHB
 - Hepatitis crónica con HBeAg positivo
 - En fase de inmunotolerancia
 - En fase de actividad inmune
 - Hepatitis crónica HBe negativo
 - Cirrosis hepática compensada
 - Cirrosis hepática descompensada
 - Situaciones especiales
 - Pacientes que responden al tratamiento con análogos
 - Pacientes en que falla el tratamiento con análogos
 - Coinfección con otros virus: VHD, VHC, VIH
 - Infección por VHB en sujetos tratados con quimioterapia o inmunomoduladores
 - Infección por VHB y embarazo
-

Estado de portador inactivo

El estado de portador inactivo del VHB se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad hepática y por la normalidad mantenida de las pruebas hepáticas, junto con un patrón serológico con HBsAg positivo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo y DNA-VHB indetectable o inferior a 2.000 UI/mL, aunque esta cifra es arbitraria. El diagnóstico de portador inactivo exige confirmar que esta situación se mantiene en el tiempo, puesto que algunos pacientes con hepatitis crónica con HBeAg negativo pueden presentar periodos de quiescencia, cuya duración es muy variable, que simulan el estado de portador inactivo. La distinción entre el estado de portador inactivo y la hepatitis crónica HBeAg-negativo con baja actividad puede ser difícil y también requiere la observación del paciente durante un tiempo prolongado. La confirmación del estado de portador inactivo no requiere habitualmente la práctica de una biopsia hepática.

El estado de portador inactivo comporta un buen pronóstico, por lo que el tratamiento antiviral no está indicado. No obstante, es aconsejable que los pacientes identificados como portadores inactivos sigan controles periódicos (al menos cada año). Es posible que algunos de ellos presenten episodios breves y autolimitados de reactivación, que no requieren tratamiento. En ocasiones, sin embargo, la reactivación puede ser duradera y el portador inactivo se convierte (o ya lo era) en un paciente con hepatitis crónica que puede requerir tratamiento.

Algunos portadores inactivos pueden presentar lesiones hepáticas del tipo de la cirrosis, pero la actividad necroinflamatoria está ausente, las transaminasas se mantienen normales y el DNA-VHB es indetectable o su nivel es muy bajo (**cirrosis inactiva**). En general, estos pacientes están asintomáticos, su pronóstico es bueno y no hay evidencias de que el tratamiento antiviral les reporte beneficios. No obstante, algunos de estos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas por hipertensión portal y ocasionalmente pueden sufrir el desarrollo de un carcinoma hepatocelular o experimentar reactivaciones que pueden requerir tratamiento. De hecho, aunque no está basado en la evidencia, la guía de la EASL publicada en 2009 recomienda el tratamiento en los pacientes con cirrosis que presenten

DNA-VHB detectable en el suero, aunque las transaminasas sean normales. El *screening* ecográfico periódico, cada seis meses, debe ser rigurosamente observado en estos pacientes.

Hepatitis crónica con HBeAg positivo

Esta modalidad era la más común en nuestro medio pero actualmente es menos frecuente y generalmente se observa en inmigrantes. La hepatitis HBeAg positivo es un proceso dinámico, en el que la situación, así como la posibilidad de respuesta al tratamiento puede cambiar con el tiempo. Por ello, para decidir la actitud terapéutica, se debe identificar en qué situación se encuentra el paciente. Salvo en los casos con evidencias claras de enfermedad hepática avanzada, suele ser necesario seguir la evolución del paciente con controles seriados durante varios meses (HBeAg, anti-HBe, DNA-VHB, pruebas hepáticas y eventualmente biopsia hepática) Esta información permitirá reconocer una de las tres formas de presentación que se describen a continuación:

Presentación durante la fase de inmunotolerancia

Se observa generalmente en niños y adultos jóvenes que adquirieron la infección en la primera infancia. Cursa durante años con transaminasas normales o muy poco elevadas, HBeAg persistentemente positivo, junto con intensa actividad replicativa del VHB, que se expresa por la existencia de niveles altos o muy altos de viremia. En general, las lesiones hepáticas no son prominentes y la tinción para HBcAg muestra una intensa expresión de este antígeno en el hígado. En esta fase el riesgo de empeoramiento rápido de la enfermedad es escaso, aunque algunos pacientes pueden presentar cierto grado de fibrosis en el hígado. Durante esta fase la contagiosidad de los pacientes es elevada, hecho que jugó un papel determinante del mantenimiento de un alto nivel de endemidad en muchas áreas geográficas, antes de la implementación de los programas de vacunación universal.

En esta fase los tratamientos antivirales, tanto el interferón como los análogos de los nucleós(t)idos, son poco eficaces y por tanto no están indicados. Sin embargo es necesario un seguimiento estrecho del paciente porque es posible que la situación cambie, a veces de forma inopinada.

Presentación durante la fase de inmunoeeliminación eficaz

Sucede al periodo anterior y determina la transición al estado de portador inactivo. Su duración es variable, entre pocas semanas o pocos meses. En la mayoría de ocasiones cursa con una elevación transitoria de las transaminasas, descenso de los niveles de DNA-VHB y seroconversión HBe. En la biopsia hepática es frecuente encontrar lesiones necroinflamatorias lobulillares patentes y una expresión baja de HBcAg. Se estima que la tasa anual de la transición espontánea al estado de portador inactivo entre los pacientes con HBeAg positivo es de alrededor del 15%. Esta fase es más frecuente en niños mayorcitos, adolescentes o adultos jóvenes.

En los pacientes en esta situación el tratamiento antiviral puede ser eficaz y contribuir a la aceleración del proceso, si bien la evolución espontánea también puede ser favorable. Por tanto, si los rasgos clínicos (transaminasas elevadas), virológicos (DNA-VHB bajo o declinante) e histopatológicos (hepatitis lobulillar, baja expresión de HBcAg) sugieren que el paciente se encuentra en esta fase, la abstención terapéutica puede ser la opción inicial más adecuada. Esta actitud debe reconsiderarse si, pasados unos meses, se comprueba que el proceso espontáneo de inmunoeeliminación no es eficaz y no determina la transición al estado de portador inactivo.

Presentación durante la fase de inmunoeeliminación ineficaz

Algunos pacientes con hepatitis HBeAg positivo presentan una elevación de las transaminasas, de intensidad variable, que junto con HBeAg positivo y DNA-VHB elevado, se mantiene durante largo tiempo. Esta situación probablemente refleja el hecho de que el sistema inmune contra el VHB está activado pero no es capaz de controlar la actividad del virus aunque sí de ocasionar daño hepático persistente. La biopsia hepática de estos pacientes muestra lesiones de hepatitis crónica, cuya gravedad es muy variable, y en algunos casos pueden existir cambios de cirrosis inicial o de cirrosis establecida. Los pacientes con cirrosis activa están en riesgo de presentar manifestaciones clínicas de descompensación, que comportan un mal pronóstico a medio e incluso a corto plazo. Por ello, los pacientes con HBeAg positivo y evidencias de enfermedad activa que no muestran tendencia a la remisión espontánea o que presentan lesiones avanzadas o moderadamente avanzadas (grado 2 o mayor y/o estadio fibroso 2 o mayor) son candidatos a recibir tratamiento.

No existen criterios bien fundamentados ni ampliamente consensuados para elegir entre interferón pegilado y análogos de los nucleós(t)idos. No obstante, algunos datos apoyan que en los pacientes más jóvenes puede ser preferible el tratamiento con interferón pegilado durante 48 semanas, particularmente si los niveles de replicación son relativamente bajos, las transaminasas relativamente altas y si la hepatitis es debida a una infección por el genotipo A o B. En pacientes de edad más avanzada, o en aquellos con un perfil de respuesta menos favorable al interferón o, especialmente, si presentan cirrosis, puede estar más indicado el tratamiento con análogos de los nucleós(t)idos.

Lamivudina es potente, bien tolerada y relativamente barata pero su administración comporta un riesgo elevado de que aparezcan resistencias, particularmente frecuentes en pacientes con HBeAg positivo y altos niveles de replicación viral. La posible aparición de resistencias obliga a seguir más estrechamente al paciente, dificulta la continuación del tratamiento y puede comprometer el éxito del mismo. Aunque menos frecuentemente telbivudina también comporta problema de resistencias y su costo es elevado. Adefovir es menos potente que lamivudina y telbivudina y su uso comporta un riesgo no despreciable de aparición de resistencia por lo que, junto a su elevado precio, también ha perdido su lugar como fármaco de primera elección.

Entecavir y tenofovir son más potentes que los anteriores y el riesgo de aparición de resistencia en pacientes naïve es muy bajo en el caso del entecavir y no se ha descrito hasta ahora en el caso del tenofovir. El perfil de seguridad de ambos fármacos es bueno, por lo que constituyen actualmente el tratamiento de elección para estos pacientes. Entecavir tiene un precio algo más elevado que tenofovir.

No se conoce cuál debe ser la duración óptima del tratamiento con análogos de los nucleós(t)idos. La tasa de seroconversión a anti-HBe se incrementa con la duración del tratamiento. De forma arbitraria se recomienda mantener el tratamiento durante al menos 6-12 meses después de la seroconversión a anti-HBe, a fin de reducir el riesgo de sero-reversión a HBeAg positivo y de reactivación de la infección. En ocasiones, y una vez conseguida la seroconversión a anti-HBe positivo, la interrupción del tratamiento se sigue del desarrollo de una hepatitis activa con HBeAg negativo. Es necesario ser cauto antes de decidir la supresión del tratamiento con análogos y, si se decidiera, seguir controlando cuidadosamente al paciente.

En los enfermos que presentan una respuesta incompleta a los análogos nucleós(t)idos, con descenso marcado de la viremia e incluso con normalización de las pruebas hepáticas pero sin aclaramiento de HBeAg ni seroconversión HBe, la suspensión del tratamiento comportará probablemente la reactivación de la enfermedad y la pérdida del beneficio conseguido con el tratamiento previo, por lo que en esta situación el tratamiento debe prolongarse por tiempo indefinido.

Hepatitis crónica HBe negativo

Es la forma de presentación de la hepatitis crónica B más frecuente actualmente en nuestro país. Corresponde a una fase tardía de la infección crónica por el VHB y por esta razón, en comparación con la hepatitis con HBeAg positivo, los pacientes suelen tener más edad, las lesiones hepáticas pueden estar más avanzadas y es mayor la probabilidad de presentar cirrosis o de desarrollarla en no demasiado tiempo. No obstante, es una entidad heterogénea y en muchos pacientes, generalmente jóvenes, las lesiones histológicas pueden ser leves y tanto la actividad virológica como las alteraciones bioquímicas pueden ser modestas y mantenerse así durante muchos años, lo que determina que el empeoramiento de la enfermedad hepática no sea acentuado. A diferencia de la hepatitis con HBeAg positivo, la hepatitis crónica con HBeAg negativo presenta muy poca tendencia a la remisión espontánea. Frecuentemente el curso evolutivo de esta forma de hepatitis B está marcado por la aparición de brotes de reactivación, autolimitados pero repetidos, que aparecen de forma anárquica y se intercalan entre períodos de remisión más o menos completa, cuya duración también es variable. En otros casos, por el contrario, la actividad de la enfermedad se mantiene más o menos estable durante largos períodos de tiempo.

La heterogeneidad de esta enfermedad, su evolución errática, imprevisible, muy prolongada y no necesariamente desfavorable, junto a los inconvenientes de los fármacos disponibles hacen que la decisión terapéutica sea difícil en algunos casos (Tabla 9).

Tabla 9. Ventajas, inconvenientes e indicaciones de los fármacos disponibles para el tratamiento inicial de la hepatitis crónica B en pacientes con anti-HBe positivo

Tratamiento	Ventajas	Inconvenientes	Indicaciones
Abstención terapéutica	Evita los inconvenientes imprevisibles de un tratamiento farmacológico de larga duración Bajo costo	Controles frecuentes Las lesiones hepáticas pueden empeorar de forma subclínica	Pacientes jóvenes con enfermedad leve, quiescente y con escasa tendencia a la progresión. Cirrosis inactiva bien documentada
Interferón pegilado	Duración limitada Efecto mantenido (menos de 1/3 de los casos). Posible efecto beneficioso a largo plazo en ausencia de respuesta virológica mantenida.	Mala tolerancia Costo elevado Recaída muy frecuente al interrumpir el tratamiento	No bien establecidas. Pacientes jóvenes y con baja carga viral?.
Lamivudina (LAM)	Inhibidor potente del VHB Costo relativamente bajo	Aparición de resistencia Controles más frecuentes	No está indicado como primera elección
Adefovir (ADV)	Tasa de resistencia relativamente baja	Menor potencia antiviral Resistencia posible Costo elevado	No está indicado como primera elección
Entecavir	Más potente que lamivudina y adefovir Muy baja tasa de resistencia en pacientes naïve	Costo elevado Eficacia reducida en pacientes con resistencia a lamivudina	Todos los pacientes con indicación de tratamiento
Tenofovir	Más potente que lamivudina y adefovir No resistencias descritas de momento	Costo elevado pero menos que entecavir	Todos los pacientes con indicación de tratamiento. Precaución en pacientes con problemas potenciales de insuficiencia renal

El interferón pegilado, administrado durante 48 semanas, induce un marcado descenso de la actividad replicativa del virus, junto con descenso de las transaminasas, que a menudo se normalizan. Sin embargo, la recaída al interrumpir el tratamiento es muy frecuente y, tras un año sin tratamiento, la respuesta se mantiene en menos de un tercio de los pacientes. Este tratamiento es caro y tiene efectos adversos. Por tanto, la posible utilidad de la administración de interferón pegilado en la hepatitis crónica B con anti-HBe positivo no está bien demostrada, aunque podría ser eficaz en algunos casos. Desafortunadamente los rasgos que caracterizan a los pacientes que mantendrían la respuesta una vez interrumpida la administración de interferón no están bien definidos.

La respuesta inicial a los análogos de los nucleós(t)idos es favorable habitualmente, con caída del DNA-VHB, mejoría de las transaminasas y mejoría histológica, pero la recaída es muy frecuente, prácticamente universal, si se interrumpe el tratamiento. La prolongación del tratamiento por tiempo indefinido, que no comporta problemas de tolerancia aunque sí de costo, puede ser muy efectiva, pero tiene claros inconvenientes. Uno de ellos es que no se conoce durante cuanto tiempo será necesario administrar un tratamiento cuya eficacia y seguridad a largo plazo tampoco se conocen. La aparición de resistencia es otro problema, pero este hecho es muy infrecuente (entecavir) o de momento nulo (tenofovir). El costo del tratamiento, que puede ser muy elevado si se prolonga durante años, es otro inconveniente.

En los pacientes jóvenes, menores de 35-40 años, que generalmente presentan una enfermedad hepática escasamente avanzada y poco progresiva a corto y medio plazo la abstención terapéutica y el control periódico pueden ser la mejor opción inicial. El reconocimiento de que la enfermedad hepática es leve requiere la valoración de los niveles de DNA-VHB, de las pruebas hepáticas y, eventualmente, de la práctica de una biopsia hepática.

En los pacientes con enfermedad moderadamente avanzada o avanzada está indicado el tratamiento con entecavir o tenofovir. La guía auspiciada por la EASL en 2009 recomienda la administración de tratamiento si las transaminasas están elevadas, incluso poco elevadas, el DNA-VHB alcanza 2000 UI/mL y la biopsia hepática muestra lesiones al menos moderadas de necroinflamación (grado 2) o fibrosis (F2). En los pacientes que no cumplen estos requisitos el tratamiento inmediato no está indicado pero el seguimiento es obligatorio.

Por tanto, en todos los pacientes en que se haya decidido la abstención terapéutica es obligatorio el seguimiento pues la necesidad de tratar puede aparecer más tarde.

Cirrosis hepática compensada

En los pacientes con cirrosis hepática compensada o con fibrosis hepática avanzada y con presencia de actividad replicativa viral detectable por técnicas convencionales (aproximadamente 2.000 copias /ml) se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con lamivudina reduce significativamente la tasa de complicaciones en comparación con la ausencia de tratamiento. La efectividad del tratamiento disminuye si los pacientes desarrollan resistencia a lamivudina. Aunque no se dispone de datos directamente basados en la evidencia, es absolutamente razonable pensar que la administración de entecavir o tenofovir, que comportan un riesgo claramente menor de desarrollo de resistencia, es el tratamiento de elección para estos pacientes.

Cirrosis hepática descompensada

Estos pacientes siempre requieren tratamiento urgente y en algunos casos se ha de considerar la necesidad de realizar un trasplante hepático. El interferón no está indicado en los pacientes con cirrosis descompensada. Por el contrario, el tratamiento con análogos que determinen una supresión profunda y rápida de la replicación viral y que no comporten la aparición de resistencia (entecavir o tenofovir) está claramente indicado. Entecavir puede ser preferible a tenofovir en los casos en que se pueda prever la aparición de trastornos de la función renal como consecuencia de la propia evolución de la enfermedad (pacientes con ascitis) o del uso de fármacos nefrotóxicos (ciclosporina A, tacrolimus), pero esta preferencia no está fundamentada en datos basados en la evidencia. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible puesto que puede no ser eficaz en casos muy avanzados. Por el contrario, se han descrito casos en los que la mejoría inducida por el tratamiento puede ser suficiente para retirar al paciente de la lista de espera para trasplante, aunque los criterios para tomar esta decisión no están establecidos.

El nivel de viremia mínimo requerido para considerar la inclusión en la lista de espera tampoco está bien definido y, de hecho, existe amplia disparidad entre distintos centros. En la actualidad, con la disponibilidad de fármacos muy efectivos, incluso en casos de recurrencia post-trasplante de la hepatitis, parece razonable admitir que sólo la existencia de una infección intratable contraindicaría el trasplante. **Situaciones especiales**

Pacientes que responden al tratamiento con análogos

Muchos pacientes que desde hace años reciben tratamiento con análogos presentan buena respuesta y mantienen el DNA-VHB indetectable o a niveles muy bajos. En los pacientes que reciben lamivudina, por su bajo costo y buena tolerancia es razonable mantener el tratamiento y seguir estrechamente la evolución. En los pacientes que desde hace años presentan respuesta a adefovir una opción razonable es cambiar a tenofovir que, con un perfil de seguridad similar, comporta menor riesgo de desarrollo de resistencia y tiene un menor costo. En los pacientes que en su día presentaron resistencia a lamivudina y respondieron a la asociación de lamivudina + adefovir puede ser razonable cambiar adefovir por tenofovir, por las mismas razones señaladas más arriba.

Paciente en que falla del tratamiento con análogos

El fallo del tratamiento con análogos puede ser de varios tipos:

1- *No respuesta primaria.* Se define por la caída del DNA-VHB menor de $1 \log_{10}$ tras 3 meses de tratamiento. Es relativamente frecuente (10%-20%) con adefovir, en cuyo caso se recomienda cambiar a tenofovir o entecavir. Es raro con otros análogos. Es necesario **investigar y corregir el mal cumplimiento terapéutico**, causa frecuente de fallo primario del tratamiento.

2- *Respuesta virológica parcial.* Se define por la caída de DNA-VHB mayor de $1 \log_{10}$ con persistencia de DNA-VHB detectable a las 24 semanas de tratamiento con lamivudina o telbivudina o bien a las 48 semanas de tratamiento con adefovir, entecavir o tenofovir. En pacientes con respuesta virológica parcial que reciben lamivudina, telbivudina o adefovir se recomienda, tras **revisar el cumplimiento terapéutico**, cambiar a un fármaco mas potente como entecavir o tenofovir; o bien añadir un fármaco sin resistencia cruzada (ver mas adelante): tenofovir a lamivudina o telbivudina, o entecavir a adefovir. En pacientes que están recibiendo tenofovir o entecavir y presentan respuesta parcial tras 48 semanas de tratamiento se sugiere añadir el fármaco alternativo, si bien esta estrategia incrementa el costo y no se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

3- *Rebote virológico.* Se define por un ascenso del DNA-VHB superior a $1 \log_{10}$ respecto al valor más bajo observado durante el tratamiento (nadir) en dos determinaciones consecutivas. El rebote virológico puede ser debido a un **mal cumplimiento terapéutico** o a la aparición de **mutaciones que confieren resistencia** al fármaco utilizado. El manejo de esta situación es variable en función del fármaco utilizado y del tipo de mutación emergente. La tabla 10 muestra las variantes resistentes más frecuentes y las resistencias cruzadas entre los distintos análogos.

Tabla 10. Mutaciones más frecuentes en el gen de la polimerasa del VHB que confieren resistencia y su sensibilidad frente a otros análogos.

	LAM	TBV	ETV	ADV	TNV
Virus salvaje	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

LAM: Lamivudina; TBV: Telbivudina; ETV: Entecavir; ADV: Adefovir; TNV: Tenofovir.

S: Sensible; R: Resistente; I: Sensibilidad intermedia

De acuerdo con ello, las recomendaciones actuales para el tratamiento de pacientes que han desarrollado resistencia es el siguiente:

- Si *resistencia a lamivudina o telbivudina* añadir tenofovir, preferible a adefovir por su mayor potencia, menor probabilidad desarrollo de resistencia y menor costo.
- Si *resistencia a adefovir*, sustituirlo por tenofovir y añadir un segundo fármaco sin resistencia cruzada, que puede ser entecavir o emtricitabina (si A181T/V) o bien lamivudina, telbivudina o emtricitabina (si N236T). La asociación tenofovir/emtricitabina (Truvada®) no está aprobada para su uso en la hepatitis B pero puede obtenerse como uso compasivo. La seguridad de la asociación tenofovir/entecavir no es bien conocida.
- Si *resistencia a entecavir*, que generalmente ocurre en pacientes con resistencia previa a lamivudina, añadir tenofovir.

La aparición de resistencias es un problema que puede ser evitado, minimizado o resuelto si se siguen los siguientes principios:

- 1- Evitar el tratamiento con análogos si no es estrictamente necesario.
- 2- Utilizar desde el principio un fármaco potente y con alta barrera genética como entecavir o tenofovir.
- 3- Vigilar estrechamente y estimular el cumplimiento terapéutico.
- 4- Detectar precozmente la aparición de resistencia mediante el seguimiento estrecho de los niveles de viremia.
- 5- Determinar el patrón genotípico (mutaciones) si se sospecha resistencia

Coinfección con virus de la hepatitis delta (VHD)

La hepatitis crónica por VHD es poco frecuente. El VHB muestra habitualmente un bajo nivel de replicación en los pacientes con coinfección por VDH, por lo que el DNA-VHB es habitualmente indetectable por técnicas convencionales. Teóricamente, por tanto, los análogos de los nucleós(t)idos no están indicados y su administración no ha mostrado efectos beneficiosos en algunos estudios observacionales.

No se han efectuado estudios controlados amplios para valorar la posible utilidad del interferón pero su administración prolongada se ha mostrado útil en algunos pacientes y, de hecho, es la única alternativa terapéutica disponible actualmente.

Coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Es relativamente poco frecuente pero estos pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollar cirrosis. Está indicado el tratamiento con tenofovir + emtricitabina, que es adecuadamente activo frente a ambos virus, y añadir un tercer fármaco anti-VIH. En pacientes en que el tratamiento de la infección VIH no esté indicado se recomienda utilizar inicialmente fármacos sin actividad contra VIH (adefovir, telbivudina) y evitar los que poseen actividad contra dicho virus, ya que podrían generar resistencias que podría hacer más complejo su posterior tratamiento.

Coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC)

Es relativamente frecuente y su tratamiento puede ser complejo. Aunque existe gran variabilidad individual, es frecuente que la infección por VHC predomine sobre la infección por VHB, en cuyo caso el DNA-VHB es indetectable por técnicas convencionales y no es raro observar que el HBsAg se negativice espontáneamente. En otros casos puede observarse lo contrario, es decir, que el RNA-VHC sea persistentemente indetectable y que predomine la infección por VHB. También es posible que los dos virus repliquen activamente de forma simultánea. El tratamiento debe administrarse en función de la situación de cada paciente. Se han descrito casos de reactivación de la hepatitis B una vez tratada con éxito la hepatitis C.

Infección por VHB en sujetos tratados con quimioterapia o inmunomoduladores

Los portadores del VHB con HBsAg positivo que precisan recibir quimioterapia por enfermedades hematológicas, particularmente linfoma tipo B, u otras enfermedades neoplásicas presentan un alto riesgo de desarrollar reactivaciones de la hepatitis B semanas o meses después de la interrupción del tratamiento inmunodepresor. Tales reactivaciones suelen ser leves pero puede ser graves e incluso mortales, por lo que es necesario prevenirlas. Son más frecuentes con regímenes que incluyen corticosteroides o rituximab. También se han descrito reactivaciones en pacientes reumatológicos, con enfermedad inflamatoria intestinal u otras enfermedades autoinmunes que, siendo portadores de HBsAg, recibieron fármacos inmunodepresores o tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-TNF (infliximab), anti-CD20 (rituximab) o anti-CD52 (azalimubab), así como en pacientes con carcinoma hepatocelular que recibieron quimioterapia transarterial.

Las personas con marcadores de infección en el pasado por VHB (anti-HBc, con o sin anti-HBs) pueden ser portadores de una infección oculta por VHB que, aunque mucho menos frecuentemente que los portadores con HBsAg positivo, también puede reactivarse tras un tratamiento quimioterápico y puede ocasionar hepatitis a menudo graves.

El tratamiento con lamivudina se ha mostrado eficaz tanto para tratar la hepatitis resultante de la reactivación como para prevenir su aparición en los pacientes con HBsAg positivo. El tratamiento preventivo es más eficaz que el tratamiento de la reactivación una vez iniciada. Se admite que dicho tratamiento debe administrarse, si fuera posible, dos semanas antes del inicio de la quimioterapia y prolongarse durante al menos seis meses más, si bien la duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. En pacientes con hepatitis crónica o con niveles elevados de ADN-VHB previos al tratamiento quimioterápico es necesario considerar seriamente la prolongación del tratamiento antiviral durante mucho más tiempo. Aunque existen muy pocas evidencias acerca de la efectividad de los fármacos de introducción más reciente es razonable pensar que entecavir y tenofovir pueden ser igualmente eficaces y su uso debe preferirse en pacientes con niveles altos de DNA-VHB o en los que se prevea una duración prolongada del tratamiento, que comportaría un mayor riesgo de desarrollar resistencia.

La indicación del tratamiento antiviral profiláctico en los pacientes con HBsAg negativo pero anti-HBc y/o anti-HBs positivo que deben recibir quimioterapia es una cuestión no resuelta. Puesto que la incidencia de reactivación en estos pacientes es baja, la administración universal de tratamiento antiviral profiláctico es cuestionable. Una alternativa sería administrar tratamiento de forma preventiva a los pacientes con DNA-VHB detectable (infección oculta) o iniciarlo precozmente, tan pronto como la reactivación se ha iniciado. Esta estrategia requiere un seguimiento muy estrecho de todos los pacientes, con controles semanales o cada dos semanas de pruebas hepáticas, HBsAg y cuantificación del DNA-HVB e iniciar tratamiento con análogos al primer indicio de reactivación.

Infección por VHB y embarazo

Esta situación plantea diversos problemas cuya solución no está bien definida.

El interferón está contraindicado en el embarazo y las pacientes en tratamiento con este fármaco deben evitar el embarazo.

Respecto al uso de análogos, la información disponible no permite establecer unas pautas de actuación generales por lo que las decisiones deben ser tomadas individualmente. En la clasificación de la FDA respecto a teratogenicidad de los análogos, lamivudina,

adefovir y entecavir se incluyen en la categoría C (riesgo mal conocido) y telbivudina y tenofovir en la categoría B (ausencia de teratogenicidad en animales, datos insuficientes en humanos). Sin embargo, no hay evidencias de que el tratamiento con lamivudina o tenofovir impliquen un riesgo aumentado de teratogenicidad.

La mayoría de pacientes con hepatitis crónica B en edad fértil presentan lesiones hepáticas poco avanzadas, en cuyo caso no está indicado el tratamiento. Se han descrito pacientes que después del parto presentaron una reactivación notable de la hepatitis B, por lo que el control estricto siempre está indicado.

Algunas pacientes pueden presentar niveles muy altos de replicación del VHB por encontrarse en fase de inmunotolerancia. En estas pacientes puede persistir un cierto riesgo de transmisión al recién nacido, a pesar de que se efectúen maniobras profilácticas (administración de HBIG, vacunación). Algunos estudios sugieren que la administración de lamivudina en el tercer trimestre del embarazo parece disminuir el riesgo de transmisión al recién nacido sin riesgos para la madre, pero los datos no son muy consistentes. No hay datos acerca de la eficacia y seguridad a largo plazo de la administración de análogos en pacientes en fase de inmunotolerancia, por lo que iniciar el tratamiento en estas circunstancias puede comportar riesgos. La escrupulosidad en la inmunoprofilaxis activa y pasiva del recién nacido es por tanto esencial en este contexto.

También es necesario individualizar la actitud terapéutica si el embarazo acaece en una paciente que ya está en tratamiento. El interferón debe interrumpirse inmediatamente. La continuación o discontinuación del tratamiento con análogos está en función de la situación de cada paciente y especialmente de la gravedad de la enfermedad de base. En la mayoría de casos se tratará de una enfermedad leve o poco avanzada que puede permitir la interrupción temporal del tratamiento. En el caso poco probable de que se trate de una enfermedad grave, ya que ésta suele implicar esterilidad, puede estar indicada la continuación del tratamiento utilizando un análogo con el mejor perfil de seguridad y eficacia conocidos, posiblemente tenofovir.

Bibliografía recomendada

Fattovich G, Bortolotti F, Donato F, et al. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors, *J Hepatol* 2008;48:335-352.

Liaw YF, Sung JJ, Cow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.

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.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2009;50:227-242.

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. AASLD Practice guidelines. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/>.

Peters MG. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49:S146-155.

REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.

María Buti

Servicio de Hepatología- Medicina Interna. Hospital General Universitario Valle de Hebrón y Ciber-ehd del Instituto Carlos III. Barcelona.

La reactivación de la Hepatitis B es un fenómeno cada vez mas frecuente que se detecta sobretodo en portadores inactivos del virus de la hepatitis B (VHB) y que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. Su prevención y tratamiento son importantes ya que en estos momentos disponemos de fármacos orales frente al VHB que pueden evitar y/o tratar la reactivación viral.

Fisiopatología de la infección por VHB

La infección crónica por VHB tiene cuatro etapas que suelen ser sucesivas: fase replicativa o de tolerancia inmunológica; fase de inmunorespuesta con eliminación del HBeAg del VHB; fase de replicación baja, que es la etapa de portadores inactivos y fase de reactivación. (1) La primera etapa, o replicativa, se caracteriza por cargas virales elevadas (10^9 a 10^{10} UI/ml), a menudo con aumentos leves de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y hepatitis crónica leve. Durante la etapa de eliminación del HBeAg es frecuente que ocurran fluctuaciones en los niveles de ADN viral, aumento de ALT y hepatitis crónica moderada a grave, que puede llevar a cirrosis. En la etapa de replicación baja se produce una rápida disminución de la carga viral, de menos de 2.000 UI/ml, la ALT se normaliza y se produce el estado de portador inactivo. Por último, los pacientes que tienen anti-HBe positivo, por lo general (no siempre) experimentan una fase de reactivación, con aumento de la carga viral a $10(4)$ a $10(5)$ UI/ml y aumento de los niveles de ALT, y pueden llegar a hepatitis grave, cirrosis y muerte.

La historia natural de la infección por el VHB esta determinada por la relación entre la replicación del virus y la respuesta inmune del huésped. Un concepto importante es que el ADN del VHB puede persistir en el organismo de los sujetos infectados incluso tras la eliminación del HBsAg y la aparición de anticuerpos antiHBs (2). Estos sujetos que han estado expuestos al VHB tienen riesgo de reactivación especialmente cuando la respuesta inmune esta suprimida, produciéndose un "pico" en los niveles de ALT (3).

Estos picos en los niveles de ALT definidos por un aumento brusco en los niveles de ALT (> 5 veces los valores normales) se pueden producir con o sin síntomas de hepatitis en un paciente con una enfermedad hepática crónica y representan un incremento de la respuesta inmune por ejemplo tras la retirada de medicación inmunosupresora o la exposición a otros agentes etiológicos causantes de enfermedad hepática como el alcohol, fármacos o otros virus de hepatitis (4).

Las elevaciones de ALT asociadas a reactivación del VHB, usualmente van precedidas de un aumento en los niveles de ADN-VHB. La dinámica de la carga viral en relación con los niveles de ALT durante el curso de la reactivación de VHB es un concepto de suma importancia, en especial en pacientes que reciben quimioterapia. En general, el ADN-VHB comienza a aumentar hasta alcanzar un pico, lo que ocurre mucho antes que el aumento de ALT, por lo que existe un intervalo de tiempo variable entre el fin de la quimioterapia y el aumento de los valores de ALT. Esta fase es engañosa, porque en algunos de estos pacientes cuando se produce el pico de ALT ya tienen niveles de ADN viral bajos o incluso indetectables. Durante el período entre la interrupción y el aumento de ALT se presenta una reconstitución inmunológica; luego, cuando el sistema inmune se recupera de la inmunodepresión producida por la quimioterapia pueden ocurrir tres resultados posibles: un episodio de hepatitis aguda autolimitado, o bien una hepatitis aguda que evoluciona a hepatitis crónica o un cuadro de hepatitis fulminante, con insuficiencia hepática y muerte (6) (Figura 1)

Los incrementos importantes en los niveles de ALT pueden acompañarse de la presencia de anti-HBc IgM positivos conduciendo al diagnostico erróneo de hepatitis aguda B especialmente en pacientes que previamente no se conocían como portadores del HBsAg (3). En todos los casos debe hacerse el diagnostico diferencial con otras causas de alteración hepática como alcohol, fármacos, y sobreinfección por VHA, VHC y VHD. En los sujetos inmunodeprimidos deben considerarse otras posibilidades como enfermedad del injerto contra el huésped, colecistitis acalculosa, infiltración tumoral, isquemia, otros virus como VIH, CMV y herpes simple e infecciones sistémicas.

Hepatitis B e Inmunosupresion

La mayoría de los episodios de reactivación ocurren en pacientes inmunosuprimidos por quimioterapia relacionada con distintas neoplasias, especialmente las neoplasia hematológicas, aunque en teoría cualquier forma de inmunosupresion podría conducir a una reactivación viral. El desarrollo de una reactivación frente al VHB puede impactar de forma negativa en la enfermedad oncológica, al tener que suprimir o modificar la quimioterapia.

Se han publicado múltiples casos de reactivación del VHB en pacientes en tratamiento con quimioterapia sobretodo relacionados con enfermedades hematológicas y tumores sólidos (5-13). Como norma, el riesgo es más elevado después de la interrupción de la quimioterapia y en los sujetos HBsAg positivo oscila entre el 20-30%. Se ha reportado un riesgo más levado en varones, en sujetos jóvenes, HBeAg positivo y en pacientes con linfoma (12) No se ha observado ninguna asociación con los niveles sericos de ALT ni de bilirrubina (13). También se han descrito reactivaciones del VHB en pacientes trasplantados de medula ósea. En un estudio el 23% de los pacientes trasplantados desarrollaron un cuadro de hepatitis que se inicio en un tiempo medio de 136 días después del trasplante. En la mitad de los caos se considero debida al VHB y fue más común en pacientes HBsAg positivo y con niveles de ADN-VHB $>10^{(5)}$ copies/mL (7)].

Otros fármacos que presentan riesgo de reactivación son los esteroides y especialmente algunos anticuerpos monoclonales como el rituximab. Este último es el fármaco que se más se asocia a reactivaciones y existe una advertencia sobre su uso en pacientes con mayor riesgo de reactivación del VHB, que puede ocurrir especialmente en pacientes HBsAg positivo y también aunque con menos frecuencia en pacientes HBsAg negativo pero con antiHBc positivo (11-12,14). Un ejemplo de ello son los casos 25 publicados por los que demuestran reactivación del VHB en 5 de 21 pacientes HBsAg negativos afectados de un linfoma difuso de células B tratados con CHOP y rituximab frente a ningún caso entre 46 pacientes con la misma enfermedad tratados con CHOP sin rituximab mostrando el mayor riesgo de reactivación con la administración de rituximab (14).

Otras enfermedades con riesgo de reactivación del VHB son la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. En pacientes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab. También se han descrito reactivaciones graves del VHB tras la interrupción del infliximab aunque son menos frecuentes que en pacientes con enfermedades hematológicas (15-16). En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato o fármacos anti-tumor necrosis factor (TNF) también se han reportado reactivaciones del VHB (17-18).

Los glucocorticoides incrementan la replicación del VHB y habitualmente disminuyen los niveles de ALT. Al suspender los esteroides ocurre el fenómeno contrario, la replicación viral disminuye y los niveles de ALT aumentan alcanzando su máximo entre 4 y 6 semanas después de su retirada. También con los esteroides se han descrito casos de reactivación (19-20); en casos de pacientes con hepatitis crónica B y cáncer hepático sometidos a quimioembolización transarterial también se han descrito reactivaciones del VHB (13).

Finalmente se han observado reactivación del VHB en relación al trasplante de órganos sólidos tanto en pacientes HBsAg positivo como en pacientes HBsAg negativo con antiHBc positivo (marcadores de infección por VHB pasada). Es especialmente frecuente en trasplantados renales y de médula ósea.

Factores de Riesgo de Reactivación asociados a reactivación del VHB se exponen en la tabla 1.

Prevención de la Reactivación

Los antivirales orales frente al VHB especialmente lamivudina se han utilizado como profilaxis en sujetos de riesgo para evitar la reactivación del VHB (21-25). Existen varios estudios publicados recogidos en un metanálisis que demuestra que la profilaxis con lamivudina disminuye la reactivación del VHB en el 80% de los casos (26).

Lamivudina se ha mostrado un fármaco eficaz, seguro y de bajo coste para prevenir la reactivación del VHB y es la profilaxis aconsejada en la mayoría de los casos. El único inconveniente de lamivudina es la aparición de cepas del VHB resistentes. Estas resistencias se han observado en dos situaciones: pacientes que necesitan profilaxis durante largo tiempo y en pacientes con altos niveles de ADN-VHB. En estas dos situaciones en la actualidad se recomienda administrar un antiviral más potente y con una barrera genética más alta como tenofovir o entecavir para evitar el desarrollo de resistencias (26).

La duración más adecuada de la profilaxis no es bien conocida. En la mayoría de los casos se recomienda continuar la profilaxis hasta 6 meses después de la retirada del tratamiento inmunosupresor. En los pacientes tratados con rituximab se aconseja prolongar la profilaxis hasta un año y en los sujetos con altos niveles de ADV viral antes del inicio de la profilaxis es muy importante descartar la presencia de enfermedad hepática crónica asociada al VHB, ya que si se confirma esta debería hacerse tratamiento del VHB y no profilaxis y por lo tanto la duración sería indefinida. (27)

Tratamiento de la Reactivación del VHB.

En los casos de reactivación del VHB diagnosticada por la aparición del HBsAg, o del ADN-VHB o el incremento en los niveles de ADN-VHB se recomienda iniciar lo antes posible tratamiento con antivirales orales. Es importante antes de iniciar tratamiento determinar los marcadores del VHB (HBsAg, HBeAg y antiHBe) y los niveles de ADN-VHB. La elección del tratamiento antiviral se debe basar en los niveles de ADN-VHB y el tratamiento inmunosupresor. En casos de altos niveles de viremia e inmunosupresión potente como rituximab se aconseja la administración de tenofovir o entecavir (27-29). En casos de reactivación con bajos niveles de viremia (ADN-VHB inferior a 2.000 UI/mL) e inmunosupresión ligera podría utilizarse lamivudina (28). La duración del tratamiento es prolongada a ser posible hasta la eliminación del HBsAg. Se aconseja iniciar el tratamiento al detectarse un incremento en los niveles de ADN-VHB sin esperar a la elevación de los valores de ALT.

En resumen, antes de iniciar tratamiento con quimioterapia o inmunosupresor deben determinarse los marcadores del VHB (HBsAg, antiHBc y antiHBs). En los sujetos HBsAg positivo debe recomendarse profilaxis frente al VHB antes de iniciar estos tratamientos. La duración de la profilaxis depende de los niveles de ADN-VHB, la enfermedad de base y el tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50:661.
- 2.- Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:562.
- 3.- Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990; 10:29.
- 4.- Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009.
- 5.- Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66:616.
- 6.- Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41:427.
- 7.- Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99:2324.
- 8.- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100:182.
- 9.- Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2925.
- 10.- Shimizu D, Nomura K, Matsumoto Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in a patient undergoing steroid-free chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2301.
- 11.- Soong YL, Lee KM, Lui HF, et al. Hepatitis B reactivation in a patient receiving radiolabeled rituximab. *Ann Hematol* 2005; 84:61.
- 12.- Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62:299.
- 13.- Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15:1661.
- 14.- Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27:605.
- 15.- Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53:1363.
- 16.- Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30:1624.
- 17.- Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:686.
- 18.- Narváez J, Rodríguez-Moreno J, Martínez-Aguilá MD, Clavaguera MT. Severe hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1998; 25:2037.
- 19.- Sagnelli E, Manzillo G, Maio G, et al. Serum levels of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Lancet* 1980; 2:395.
- 20.- Chou CK, Wang LH, Lin HM, Chi CW. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16:13.
- 21.- Ahmed A, Keeffe EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:249.
- 22.- Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125:1742.
- 23.- Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, et al. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83:270.
- 24.- Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115:58.
- 25.- Yeo W, Ho WM, Hui P, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:209.
- 26.- 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.
- 27.- Pelizzari AM, Motta M, Cariani E, et al. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prophylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematol J* 2004; 5:325.
- 28.- Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156.
- 29.- Sanchez MJ, Buti M, Homs M, Palacios A, Rodríguez-Frias F, Esteban R. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol*. 2009;51:1091

Figura 1 :Dinamica de la reactivacion del VHB.

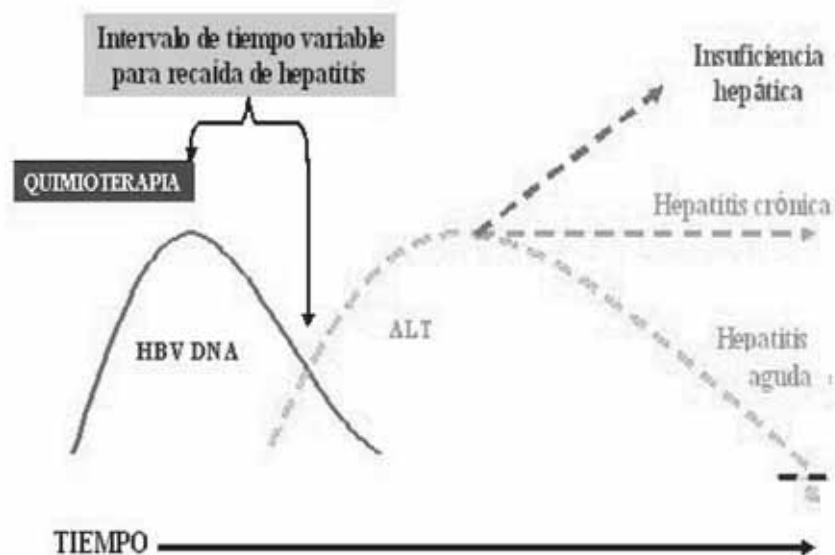


Tabla 1: Factores de Riesgo de Reactivación del VHB.

- En sujetos HBsAg positivo:
 - HBeAg positivo
 - Altos niveles de ADN-VHB
 - Varones
 - Uso de esteroides
 - Uso de rituximab
 - Tratamiento de Neoplasias Hematológicas, trasplante de medula osea o de celulas madres
- En sujetos HBsAg negativo pero con anti-HBc-positivo
 - Uso de rituximab
 - Tratamiento de Neoplasias Hematológicas, trasplante de medula osea o de celulas madres

HEPATITIS CRÓNICA C. TRATAMIENTO.

Ainhoa Fernández-Yunquera y Javier García-Samaniego
Unidad de Hepatología. Hospital Carlos III. CIBEREHD. Madrid

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye en la actualidad la primera causa de cirrosis, enfermedad hepática terminal y cáncer de hígado en los países occidentales, y representa la primera indicación de trasplante hepático. Solo en España se estima que pueden estar infectadas alrededor de 800.000 personas, hasta 9 millones en los países de Europa Occidental y al menos 170 millones en todo el mundo, lo que convierte a esta enfermedad en un problema de salud pública global de primera magnitud (1). Por otra parte, las estimaciones llevadas a cabo en los últimos años apuntan a un incremento de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la hepatitis C en las próximas décadas (2), de ahí que el esfuerzo de los investigadores se dirija fundamentalmente a encontrar regímenes terapéuticos eficaces que proporcionen elevadas tasas de curación y modifiquen la historia natural de la hepatitis C.

Hasta mayo de 2011, fecha en la que la FDA aprobó el registro de los primeros antivirales, el tratamiento de la hepatitis C se basaba en la combinación de interferón pegilado alfa (pegIFN) y ribavirina. La realización en los últimos años de ensayos clínicos con grandes tamaños de muestra (3-5), además de servir para el registro de los citados fármacos, proporcionó una valiosa información que ha permitido a los hepatólogos prescribir pautas de tratamiento "a la carta" en función de diferentes variables dependientes del virus (genotipo, nivel de viremia), grado de lesión hepática y rapidez de respuesta a la terapia antiviral (6-8).

El objetivo primario del tratamiento de la hepatitis C es erradicar el virus, lo que en la práctica clínica se denomina respuesta virológica sostenida (RVS), definida por la indetectabilidad de la viremia C seis meses después de finalizar el tratamiento. La RVS obtenida en los estudios de registro con pegIFN y ribavirina se sitúa en torno al 54-63% y disminuye hasta el 45-50% en los denominados genotipos difíciles de curar (1 y 4). Otras definiciones utilizadas en la práctica clínica son:

- **Respuesta fin de tratamiento (RFT):** niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento (24 semanas para los genotipo 2/3, 48 semanas para los genotipos 1/4)
- **Respuesta viral rápida (RVR):** niveles indetectables de ARN-VHC en la semana 4. Los pacientes que presentan este tipo de respuesta tienen una alta probabilidad (85-90%) de RVS.
- **Respuesta viral rápida extendida (eRVR):** esta definición es necesaria para monitorizar el tratamiento con los nuevos antivirales y se define por la persistencia en la semana 12 de la RVR alcanzada en la semana 4 de tratamiento.
- **Respuesta virológica temprana:** disminución de al menos 2 log₁₀ en los niveles de ARN VHC en la semana 12. Se define como completa si la viremia es indetectable en ese momento y parcial cuando el descenso es 2 log₁₀ pero el ARN VHC continúa siendo detectable.
- **Respuesta parcial:** disminución de ARN-VHC > 2 log₁₀ en la semana 12 pero ARN-VHC (+) en la semana 24.
- **Respuesta nula:** disminución de ARN VHC menor de 2 log₁₀ en la semana 12.
- **Recaída:** ARN-VHC negativo al final del tratamiento, pero de nuevo positivo durante el período de seguimiento.
- **Breakthrough:** positividad de ARN-VHC durante el tratamiento después de haberlo negativizado previamente.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento convencional (*standard of care*, SOC) de la hepatitis C se basa en la combinación de pegIFN y ribavirina. Existen dos tipos de pegIFN: 2a que se utiliza en dosis única (no ajustada al peso) de 180 µg/semana y 2b que se administra ajustado al peso en dosis de 1.5 µg /Kg/semana. Dos estudios recientes han comparado ambos pegIFN concluyendo que el pegIFN 2a es más eficaz que el pegIFN 2b, especialmente en los pacientes con peores factores pronósticos de respuesta (ARN-VHC > 500.000 IU/ml y genotipo 1). Por el contrario, en ambos estudios la tolerancia con ambos pegIFN fue similar (9-10).

La ribavirina es un nucleósido sintético con actividad frente a varios virus RNA y cuyo mecanismo de acción en el caso del VHC no es bien conocido. La dosis de ribavirina depende del genotipo. Los genotipos 1 y 4 precisan de dosis de 15 mg/ kg/día (equivalentes a 1200 mg si el peso es mayor de 75 Kg o 1000 mg si el peso es inferior). En los genotipos 2 y 3 puede ser suficiente la dosis de 800 mg/ día, aunque en pacientes cirróticos, obesos o con resistencia a la insulina es aconsejable ajustar la dosis al peso.

El tratamiento de la hepatitis C se debe realizar de forma individualizada en función del genotipo, la carga viral y la cinética de aclaramiento viral. Existen diferentes factores predictores de RVS, como la ausencia de fibrosis avanzada, el genotipo viral o la cifra basal de viremia. En los últimos años se ha descubierto el papel de los polimorfismos de la IL28b en la respuesta a los tratamientos basados en interferón, especialmente en pacientes con genotipo 1 del VHC. La presencia del polimorfismo CC se asocia con tasas de RVS del 85-88%. Por su parte, los polimorfismos CT y TT se asocian con peor respuesta, con tasas de RVS del 32%-45% y del 25%-41%, respectivamente. Otros factores que predicen una peor respuesta al tratamiento son la obesidad, la resistencia insulínica, los niveles de IP-10 (interferón-inducible proteína-10) y la coinfección por VIH.

Los pacientes candidatos a tratamiento con SOC son aquellos con enfermedad hepática compensada por VHC, independientemente del nivel de transaminasas. En los pacientes con genotipo 1 puede considerarse esta opción en presencia de factores predictores favorables de respuesta (polimorfismo CC, baja carga viral, etc), pero para el resto es preferible utilizar el tratamiento triple (SOC + telaprevir o boceprevir). Los pacientes con genotipos 2, 3 y 4 continuarán siendo candidatos a SOC porque los nuevos antivirales son activos únicamente frente al genotipo 1.

Recomendaciones de tratamiento en pacientes con genotipos 1 y 4 (guías de la EASL 2011)

- Los pacientes con RVR y baja carga viral (400.000-800.000 UI/ml) pueden ser tratados durante 24 semanas.
- Los pacientes con niveles indetectables de ARN VHC en la semana 12 deben ser tratados durante 48 semanas
- Los pacientes con descenso de ARN VHC 2 log₁₀ en la semana 12 pero con viremia detectable (respondedores lentos) se benefician de prolongar el tiempo de tratamiento hasta las 72 semanas.
- Si no hay descenso de la viremia C 2 log₁₀ en la semana 12 o es detectable en la semana 24 se debe suspender el tratamiento.

Recomendaciones de tratamiento en pacientes con genotipos 2 y 3

- En los pacientes con carga viral basal baja, RVR y fibrosis leve se puede acortar el tratamiento a 16 semanas. En el resto de pacientes con RVR la duración del tratamiento debe ser de 24 semanas.
- Los pacientes sin RVR deben ser tratados durante 48 semanas.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

En la actualidad se están desarrollando nuevos fármacos dirigidos a diferentes dianas moleculares del VHC a los que se les ha denominado antivirales directos (DAAs). La mayoría de estos fármacos (más de 30 en investigación) se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico, pero dos de ellos, pertenecientes al grupo de los inhibidores de la serín-proteasa del VHC (boceprevir y telaprevir), ya han obtenido su aprobación por las agencias reguladoras tanto en EE UU como en Europa para administrarse en combinación con pegIFN y ribavirina (triple terapia). Muchos de los DAAs se han desarrollado para el tratamiento de los pacientes con genotipo 1, el más resistente al interferón, y por tanto los más difíciles de curar (Tabla 1). El objetivo de las nuevas terapias es mejorar la tasa de RVS y minimizar los efectos adversos, bien acortando la duración del tratamiento, bien con pautas de antivirales en combinación sin interferón. Serán los resultados de varios estudios ya en marcha los que responderán a la pregunta de si el tratamiento de la hepatitis C puede prescindir de fármacos como el interferón (11).

Los principales problemas de la triple terapia son una mayor tasa de efectos adversos, el riesgo de desarrollar resistencias y el elevado coste. Las resistencias pueden ser cruzadas intra-grupo o con medicamentos de grupos moleculares distintos: por ejemplo, las mutaciones A156T, V36A y R155K confieren resistencia a casi todos los inhibidores de la proteasa. El tratamiento con estos fármacos en monoterapia favorece la rápida aparición de resistencias, pero también se han descrito en regímenes de terapia triple. Los pacientes con más riesgo de desarrollar resistencias son los no respondedores (particularmente aquellos con respuesta nula al interferón) y los que tienen cargas virales muy elevadas.

El impacto clínico de las resistencias a los DAAs no es todavía bien conocido. En algunos casos se podrán revertir combinando antivirales de diferentes familias sin resistencia cruzada. Tampoco se conoce bien la duración de las cepas resistentes, pero algún estudio con telaprevir ha sugerido la reversión de las variantes mutantes a la cepa salvaje dos años después de finalizar el tratamiento.

Clasificación de los antivirales

- *Inhibidores de la proteasa*: Son fármacos que actúan impidiendo la acción de las proteínas virales encargadas del ensamblaje de nuevas partículas virales. Hay al menos 14 fármacos en estudio, aunque, como ya se ha mencionado, telaprevir y boceprevir han obtenido recientemente el registro para el tratamiento de la hepatitis C. Estos fármacos inhibidores de la NS3/4A proteasa mejoran significativamente las tasas de RVS con pegIFN y ribavirina en los pacientes con genotipo 1, si bien con mayor riesgo de resistencias en el subtipo 1a. Los principales efectos adversos de este grupo de fármacos son el desarrollo de rash cutáneo, anemia, disgeusia, prurito anal y hemorroides, náuseas, diarrea e hipertransaminasemia.
- *Telaprevir*. El telaprevir (TVR) se administra por vía oral en dosis de 750 mg/8h (6 comprimidos al día, administrados con comida). El desarrollo clínico de TVR en fase III comprende tres estudios: dos se han llevado a cabo en pacientes naïve, denominados respectivamente ADVANCE (n=1088) e ILLUMINATE (n=500) (12, 13) y el tercero, denominado REALIZE (n=662), incluyó pacientes no respondedores (14). Estos estudios introducen el concepto de terapia “guiada por la respuesta” (RGT), que establece la duración del tratamiento en función de la existencia o no de eRVR. Los pacientes que tenían una cifra de ARN VHC superior a 1000 UI/ml en la semana 4 se consideraron no respondedores y no continuaron el tratamiento. En el estudio ADVANCE se incluyeron tres grupos de tratamiento: dos con TVR junto con SOC durante 8 o 12 semanas, seguidos de SOC durante 24 o 36 semanas –dependiendo de si había o no eRVR– y un tercer grupo control que recibió placebo más SOC durante 48 semanas. La RVS fue significativamente mayor en los grupos que recibieron terapia

triple con TVR frente al grupo control (69%-75% vs. 44%, $p<0,001$). Por su parte, el estudio ILLUMINATE, aplicando la RGT, comparó la duración del tratamiento (24 vs 48 semanas, después de 12 semanas de terapia triple) en el grupo con eRVR. La tasa de RVS en el grupo de 24 semanas fue del 92% y en el de 48 semanas del 88%. Además, dos terceras partes de los pacientes incluidos en el estudio pudieron tratarse 24 semanas. Las conclusiones de estos dos estudios de registro demostraron respectivamente que la duración óptima del tratamiento triple con telaprevir es de 12 semanas y que la RGT durante 24 semanas es igual de eficaz que el tratamiento de 48 semanas en pacientes con eRVR (semanas 4-12), incluso en pacientes con factores predictores de peor respuesta. El subgrupo de pacientes con fibrosis avanzada presentó una RVS del 62% en los tratados con 12 semanas de triple terapia en el estudio ADVANCE y hasta en un 80% en el estudio ILLUMINATE. Respecto a los efectos adversos, aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con terapia triple tuvo que abandonar el tratamiento por efectos adversos frente al 4% de los pacientes del grupo control. Las tasas de recaída fueron inferiores en los brazos de telaprevir vs. placebo (7% vs. 27%, $p<0,001$).

El estudio REALIZE incluyó todas las poblaciones de pacientes sin respuesta al tratamiento (respondedores nulos, respondedores parciales y recidivantes). Aproximadamente el 20% de los pacientes tenían cirrosis y/o carga viral elevada. El diseño del estudio incluyó tres grupos de tratamiento con una duración de 48 semanas: 1. control que recibió placebo + SOC; 2. tratamiento triple durante 12 semanas seguido de SOC durante 36 semanas y 3. periodo inicial de 4 semanas con SOC (*lead in*) seguido de 12 semanas con triple terapia y posteriormente SOC hasta cumplir 48 semanas. En el estudio REALICE no se observaron diferencia en la tasa de RVS entre el grupo con *lead in* y el que recibió terapia triple de inicio. La tasa de RVS en los grupos que recibieron TVR fue del 65% frente al 17% del grupo placebo ($p<0,001$). Por poblaciones de pacientes, la RVS fue excelente en el grupo de pacientes recidivantes (86%) e inferior en los no respondedores (57% en los respondedores parciales y 31% en los respondedores nulos).

- Boceprevir (BOC): El BOC se administra también por vía oral a la dosis de 800 mg/8 h (12 cápsulas diarias). Los estudios de fase III con BOC se diseñaron con la fase de *lead in* de 4 semanas con SOC. Como ya se ha mencionado, este periodo tiene como objetivo evitar la monoterapia funcional, minimizando el riesgo de desarrollo de resistencias al disminuir la carga viral y conocer el tipo de respuesta a las 4 semanas. En este sentido, los pacientes con RVR pueden presentar un porcentaje de RVS elevado con terapia convencional. Además, permite identificar a los pacientes con resistencia al interferón (caída de la viremia $< 1 \log_{10}$ en la semana 4) (11). El estudio de fase III con BOC en pacientes naïve (SPRINT-2) incluyó 1097 pacientes distribuidos en dos grupos de tratamiento con BOC + pegIFN + ribavirina y un grupo control que recibió placebo + SOC durante 48 semanas (15). En uno de los grupos, aplicando la RGT, los pacientes con carga viral indetectable desde la semana 8 hasta la 24 cumplieron 24 semanas de triple terapia (en total 28 semanas de tratamiento), mientras que los pacientes con ARN-VHC detectable continuaron con SOC hasta la semana 48. El tercer grupo de tratamiento recibió terapia triple durante 44 semanas después de la fase de *lead-in* independientemente de la respuesta en la semana 8. La RVS en el grupo BOC en población de raza blanca fue del 67% frente al 40% del grupo control ($p<0,001$) y en la población afro-americana del 42-53% frente al 23% del grupo control. El 45% de los pacientes tuvo viremia indetectable en las semanas 8 y 24 y en ellos el tratamiento de 24 semanas obtuvo una RVS similar a la del grupo de 44 semanas de tratamiento triple. La interrupción del tratamiento por efectos secundarios fue similar en los brazos de BOC respecto al grupo control (12-16% vs. 16%). La proporción de pacientes con recaída fue del 9% en los pacientes tratados con BOC respecto al 23% del grupo placebo ($p<0,001$).

El estudio RESPOND-2 (16), con un diseño parecido al SPRINT-2, se llevó a cabo en 403 pacientes no respondedores (incluyó únicamente recidivantes y respondedores parciales excluyendo respondedores nulos) distribuidos en tres brazos de tratamiento: un grupo control que recibió SOC y placebo de BOC, otro de BOC con pegIFN y ribavirina durante 44 semanas después de la fase *lead in* y un tercer grupo de BOC en triple terapia con un esquema de RGT similar al del SPRINT-2: los pacientes con ARN VHC indetectable en la semana 8 cumplieron 32 semanas de triple terapia (en total 36), mientras que los pacientes con ARN VHC detectable en la semana 8 pero indetectable en la semana 12 cumplieron 32 semanas de triple terapia seguidas de 12 semanas con SOC (en total 48 semanas). Los pacientes que negativizaron el ARN VHC antes de la 8ª semana tuvieron un porcentaje de RVS DE 86% (tras 36 semanas de tratamiento). La principal conclusión del estudio RESPOND-2 es que se requiere la fase *lead in* con SOC más un periodo mínimo de 32 semanas de tratamiento con BOC/PEGIFN/RBV en los pacientes con recidiva/respuesta parcial al tratamiento previo con SOC. El porcentaje de RVS fue del 59-66% en el grupo BOC vs. 21% en el grupo control ($p<0,001$). En los pacientes con descenso de la viremia inferior a $1 \log_{10}$ en la semana 4 las tasa de RVS fueron del 0% en el grupo control y del 33-34% en los grupos BOC.

En la tabla 2 se recogen las principales diferencias entre los estudios de registro de TVR y BOC

-*Inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos-nucleótidos*: este grupo de fármacos incluyen nucleósidos sintéticos que actúan en el sitio catalítico de NS5B impidiendo la replicación viral. Tiene una alta barrera genética para la resistencia y muestran actividad

frente a todos los genotipos del VHC. Muchos de los medicamentos de este grupo presentan toxicidad gastrointestinal.

-*Inhibidores de la polimerasa no análogos a nucleósidos*: son fármacos que se unen a zonas alostéricas menos conservadas de la enzima y bloquean cambios conformacionales para impedir su acción. Su baja barrera genética es baja y sólo actúan frente al genotipo 1.

-*Inhibidores NS5A*: Estos fármacos (el más representativo es BMS 790052) inhiben de forma potente la replicación del VHC. Son activos frente a todos los genotipos, tienen una barrera genética alta y pueden combinarse con otros antivirales.

-*Inhibidores de la ciclofilina*: son fármacos que actúan uniéndose a algunas proteínas celulares del huésped que facilitan la replicación viral. El alisporivir (DEBIO 025) ha obtenido buenos resultados en fase II. Al no ser DAAs estos fármacos tienen menor potencial de desarrollar resistencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mc Hutchinson JC. Understanding hepatitis C. Am J Manag Care 2004; 10: S21-S29.
2. Dienstag JL, Mc Hutchinson JC. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130: 225-30
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon alpha2a and privavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346-55
5. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon Sc et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358: 958-65.
6. Mangia A, Minerva N, Bacca D et al. Individualized treatment for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. Hepatology 2008; 47: 43-50.
7. Lagging M, Langeland N, Pedersen C et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. Hepatology 2008; 47: 1837-45
8. Yu ML, Dai CY, Huang JF et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. Hepatology 2008; 47: 1884-93.
9. Rumi MG. Pegylated interferon alpha2b versus pegylated interferon alpha2a for chronic hepatitis C: the unreached goal of superiority. J Hepatol 2009; 51: 1097-9.
10. Ascione A de Luca M, Tartaglione M et al., Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010; 138: 116-22.
11. Jensen D. A new era of hepatitis C therapy begins. N Engl J Med 2011; 364: 1272-4.
12. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-16.
13. Sherman K, Flamm S, Afdhal N et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365: 1014-24.
14. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364: 2417-28.
15. Poordad F, McCone J, Bacon B et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195-206.
16. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1207-17.

Tabla 1: Fármacos en desarrollo para el tratamiento del VHC

	Fase I	Fase II	Fase III
Inhibidores de la proteasa	ABT-450 ACH-1625 GS 9451 MK-5172 VX-985	BMS-650032 CTS-1027 Danoprevir GS 9256 IDX320 Vaniprevir	BI 201335 Boceprevir* Telaprevir* TMC435
Inhibidores de la polimerasa no nucleósidos	BI 207127 IDX375	ABT-333 ABT-072 ANA598 BMS-791325 Filibuvir Tegobuvir VX-759 VX-222	
Inhibidores de la polimerasa nucleósidos		IDX184 PSI-7977 RG7128- Mericitabina	
Inhibidores de NS5A	A-831 PPI-461	BMS-790052 BMS-824393 CF102	

*Aprobados para el tratamiento de la hepatitis C

Tabla 2: Diferencias entre los estudios de registro de boceprevir y telaprevir

	Telaprevir	Boceprevir
Lead-in	No	4 semanas
PegIFN-alfa	2a	2b
Dosificación	Tres veces al día	Tres veces al día
Duración de la triple terapia	8-12 sem	24-44 sem tras lead-in
Tratamiento guiado por respuesta viral	ARN-VHC indetectable hasta la semana 12 de triple terapia	ARN-VHC indetectable hasta la semana 24 de triple terapia
RVS %	69-75	63-66
Recidivas %	9	9
Efectos adversos	Rash, anemia, prurito, nausea	Anemia , disgeusia

COINFECCIÓN DE VIRUS HEPATOTRÓPICOS CON VIH.

Juan I Esteban

Servicio de Medicina Interna/Hepatología

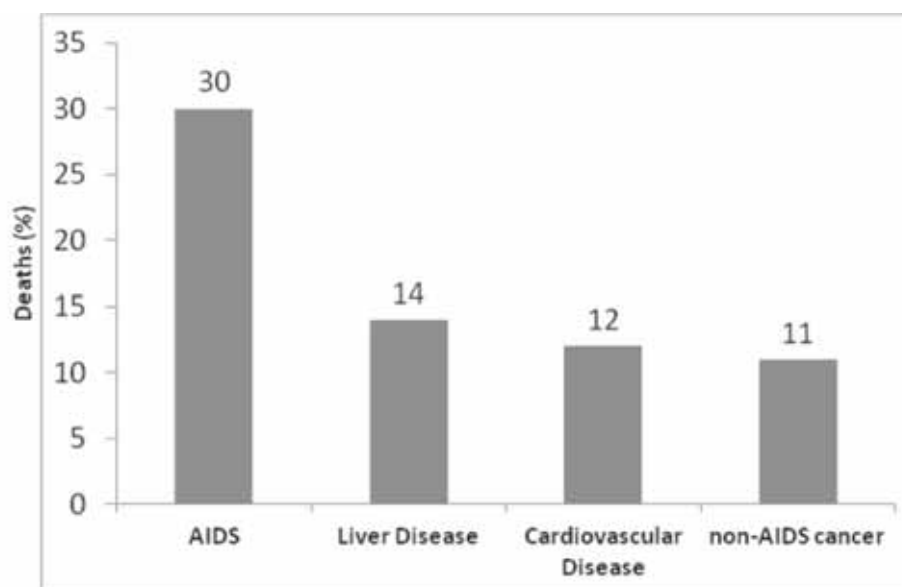
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción

La prevalencia de coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el virus de la hepatitis B (VHB) y/o hepatitis C (VHC) depende del factor de riesgo para el contagio por VIH. La prevalencia de infección por VHB en pacientes VIH positivos depende de la zona geográfica y factor de riesgo, oscilando entre menos del 10% en homosexuales y IVDU en Europa y América, y el 20-30% en Asia y África Subsahariana. (1-3). El VHC se transmite sobre todo por vía percutánea y de forma mucho menos eficiente por vía sexual o vertical. Por ello la coinfección por VHC es mayor en hemofílicos y adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), con tasas del 72-95% y mucho menor en varones homosexuales (3-14%)(3, 4). La infección por virus de la hepatitis Delta (VHD), virus defectivo que requiere coinfectar con el VHB, puede afectar a un 15% de paciente VIH/VHB, la mayoría ADVP del sur y este de Europa (5)

La infección por VIH modifica el curso de la hepatopatía causada por VHC y/o VHB, disminuyendo las tasas de resolución espontánea, aumentando la carga viral y acelerando la progresión de la fibrosis y la evolución a cirrosis y sus complicaciones (6-12). Como se ilustra en la figura 1, con la prolongación de la supervivencia asociada al uso del tratamiento anti-retroviral (ARV) la progresión más rápida de la hepatopatía en pacientes coinfectados por VHB, VHD y VHC, junto con la hepatotoxicidad propia de algunos antirretrovirales, el abuso de alcohol y la esteato-hepatitis asociada al síndrome metabólico han hecho que la enfermedad hepática terminal se haya convertido en una de las causas más frecuentes de hospitalización y de mortalidad en pacientes VIH (2, 13-18). Por ello, el tratamiento de la hepatitis viral crónica se ha convertido en pocos años en una auténtica prioridad para la supervivencia de estos pacientes.

Figura 1. Principales causas de muerte en una cohorte de 33308 pacientes VIH positivos bajo tratamiento anti-retroviral incluidos durante un promedio de 3 años en el grupo de estudio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs) (11, 12)



Historia natural y patogenia

Los factores implicados en la mayor tasa de cronicidad, mayor carga viral y progresión más rápida de la fibrosis hepática en los paciente VIH coinfectados con VHC o VHB parecen ser múltiples. El VIH es capaz de infectar hepatocitos, tanto in vivo como in vitro, alterando el ciclo replicativo de VHB y VHC e induciendo apoptosis de las células hepáticas (19, 20). El VIH también es capaz de infectar e inducir las células estrelladas hepáticas que juegan un papel esencial en la producción de colágeno y en la fibrogenesis (21, 22).

La disfunción inmune en la coinfección puede también contribuir a acelerar la progresión de la hepatopatía. Por una parte, una menor respuesta CD4 VHB o VHC-específica en pacientes coinfectados puede contribuir a la persistencia viral (23). La activación persistente de la inmunidad innata propia de la infección VIH también parece contribuir a la lesión hepática (24-27). Por otra parte, la infección por VIH induce una depleción severa de células inmunitarias en la mucosa intestinal, incluyendo a los linfocitos CD4 que no se recuperan a pesar de su restauración en sangre periférica (28). La ausencia de CD4 en la mucosa intestinal parece estar relacionada con la activación inmune exacerbada al incrementar la translocación bacteriana intestinal (29) lo que se ha correlacionado con la progresión de la hepatitis crónica C (30).

La hepatotoxicidad del tratamiento antiretroviral también es responsable de la evolución de la hepatopatía en pacientes coinfectados. Entre el 15 y 20% de pacientes tratados con HAART presentan elevaciones significativas de transaminasas y en un 10% la hepatotoxicidad es severa y obliga a retirar o modificar el tratamiento. Los fármacos ARV más frecuentemente asociados a hepatotoxicidad severa (elevación de ALT > 5 veces el límite superior de normalidad o > 3,5 veces el valor basal) incluyen inhibidores de proteasa (IP), especialmente ritonavir, análogos no nucleósidos (NNRTI), sobre todo nevirapina, aunque puede aparecer con cualquier combinación de análogos nucleósidos (NRTI) o no nucleósidos. En todos los casos, la hepatotoxicidad es 2-4 veces más frecuente en pacientes coinfectados por VHC y, en el paciente cirrótico, es la causa más frecuente de descompensación, fallo hepático y muerte (31-36).

Diagnóstico, prevención y manejo de las hepatitis virales en el paciente VIH positivo

En todos los pacientes VIH positivos es fundamental investigar la presencia de coinfección por virus hepatotropos y vacunarlos frente al VHA y VHB si no están infectados o previamente inmunizados, tal como se resume en la tabla 1. Aunque la respuesta vacunal es inferior a la de la población general, en función del recuento de CD4 y la carga viral del VIH, no hay evidencia de que exista un umbral bajo el cual la vacunación no deba realizarse. Para los virus frente a los que no se dispone de una vacuna (VHC y VHD) la educación sobre los patrones de transmisión y las medidas preventivas pueden reducir el riesgo de infecciones agudas. Asimismo, deben establecerse las recomendaciones pertinentes sobre el consumo de alcohol y fármacos hepatotóxicos.

Tabla 1. Recomendaciones generales para el diagnóstico y prevención de hepatitis virales en pacientes VIH positivos (37-41)

Cribado

1. Testar anti-VHC en todos los pacientes HIV + al inicio y anualmente si persiste factor de riesgo. Determinar RNA VHC y genotipo en anti-VHC +. Si elevación ALT y anti-VHC -, en pacientes con factores de riesgo determinar RNA VHC para diagnóstico precoz de infección aguda.
2. Determinar en todos los casos anticuerpos anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBc IgG y anti-HBs
3. Determinar anticuerpos anti-VHD en todos los pacientes HBsAg-positivos.

Vacunación

4. Vacunar a todos los pacientes negativos para anti-HAV IgG y/o anti-HBs independientemente del recuento de CD4. En los pacientes con CD4 <200 /μL y alta carga viral iniciar tratamiento TAR previo a la vacunación. Si respuesta insuficiente (anti-HBs <10 IU/L) considerar revacunación con doble dosis (40 μg) en cuatro administraciones (meses 0, 1, 6 y 12).
5. Determinar anualmente marcadores de infección por VHB en pacientes no respondedores a la vacunación y en riesgo de infección por VHB.

Otras medidas

6. Recomendar reducción drástica del consumo de alcohol y facilitar apoyo psico-social y médico en caso necesario.
7. Facilitar tratamiento de deshabituación a opiáceos o proveer estrategias de disminución del riesgo de contagio.
8. Advertir del riesgo de transmisión sexual del VHB y ocasionalmente VHC recomendando uso preservativos y evitación de prácticas sexuales de alto riesgo.

TAR: tratamiento anti-retroviral; HAV: virus de la hepatitis A; HBc: antígeno core del VHB; HBsAg: antígeno de superficie del VHB; HBV: virus de la hepatitis B; HCV: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis delta; IgG: inmunoglobulina G.

HEPATITIS CRÓNICA B

Manejo de la hepatitis crónica B en pacientes VIH positivos

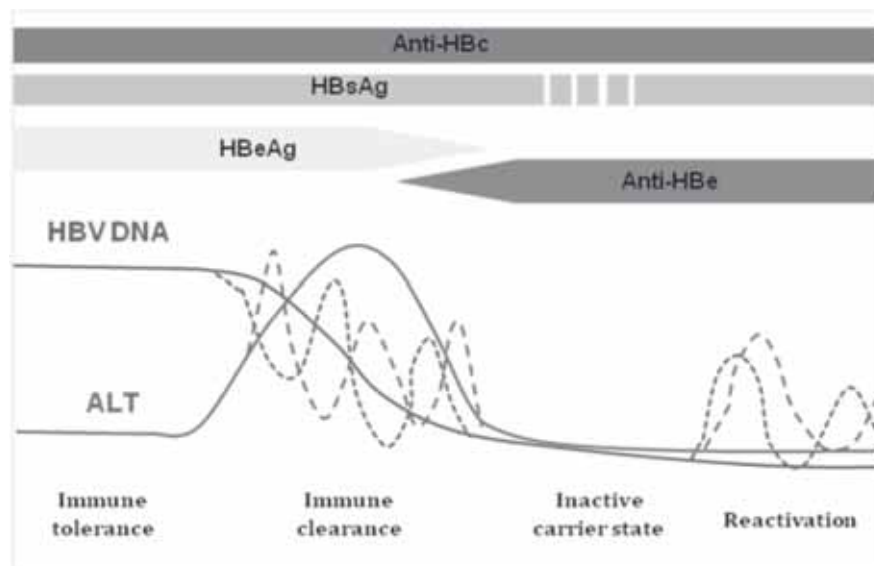
Todos los pacientes infectados por VIH deben ser investigados para detectar el estado serológico de la infección por VHB. Además de establecer la inmunidad (o ausencia de ella) y la indicación de vacunación, la detección de pacientes coinfectados con VHB tiene consecuencias clínicas inmediatas dado que varios fármacos ARV tienen también actividad anti-VHB y su administración incorrecta puede seleccionar mutantes de VHB resistentes o su interrupción brusca asociarse con recidivas severas de la hepatitis crónica (42).

La infección crónica por VHB puede identificarse en distintas fases (tabla 2) en función de la presencia de HBeAg y nivel de transaminasas y replicación viral. Estas no son absolutas sino que forman parte de la evolución dinámica de la infección como se muestra en la figura 1. Por otra parte, aunque el nivel de DNA VHB es el marcador pronóstico más potente en cuanto al riesgo de progresión de la fibrosis y desarrollo de hepatocarcinoma (43, 44), la presencia de cirrosis ya establecida debe tenerse en cuenta en la decisión terapéutica.

Tabla 2. Definiciones estatus infección crónica por VHB para indicación terapéutica

Portador HBsAg inactivo	Hepatitis crónica B HBeAg +	Hepatitis crónica B HBeAg -
HBsAg positivo	HBsAg positivo	HBsAg positivo
HBV DNA < 2000 IU/ml	HBV DNA > 20,000 IU/ml	HBV DNA > 2000 IU/ml
ALT/AST normales	ALT/AST elevadas o fluctuantes	ALT/AST elevadas o fluctuantes
No actividad histológica	Actividad necroinflamatoria	Actividad necroinflamatoria

Figura 1. Curso de la hepatitis crónica B tras infección perinatal o infantil.



Se muestran cuatro fases: Tolerancia inmune (ALT normal y alto nivel de replicación), aclaramiento inmune (ALT elevada, menor nivel DNA y frecuentes brotes de hepatitis que puede conducir a negativización del HBsAg y seroconversión a anti-HBe), portador inactivo (ALT normal, anti-HBe y DNA VHB bajo o indetectable) y fase de reactivación tras años de portador inactivo (niveles de DNA VHB y ALT fluctuantes en presencia de anti-HBe), generalmente asociada a selección de variante de VHB con mutación core o pre-core.

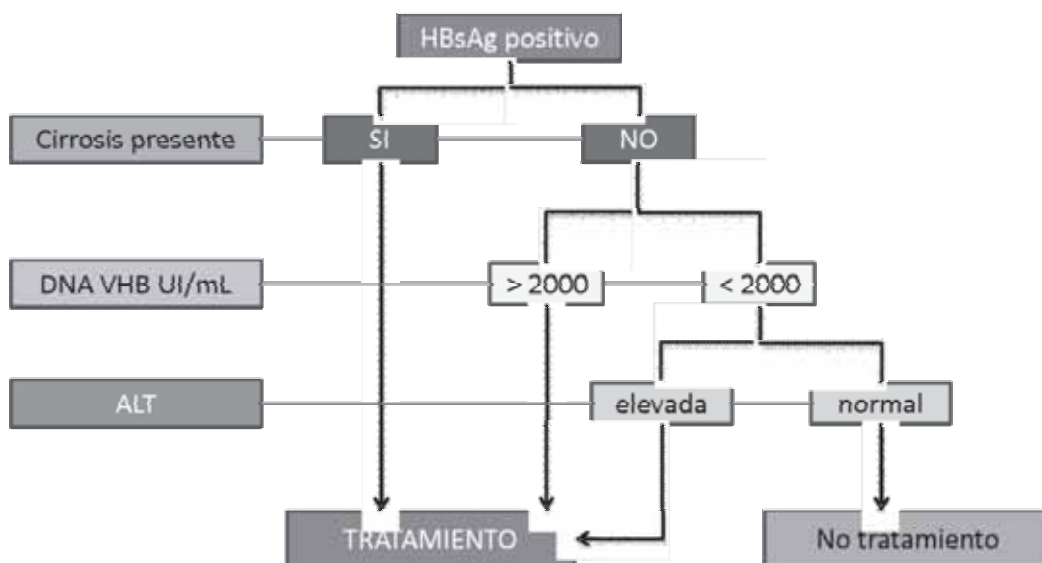
Una vez establecido el diagnóstico de infección crónica debe evaluarse la severidad de la lesión hepática determinando actividad inflamatoria (nivel de transaminasas), función de síntesis hepática (bilirrubina, proteinograma, pruebas de coagulación), y presencia de cirrosis, hipertensión portal y hepatocarcinoma (ecografía). La biopsia hepática es especialmente útil cuando los marcadores analíticos o de imagen no permiten establecer una clara indicación de tratamiento (45)

Los niveles de RNA del VIH, el recuento de CD4 y el historial de tratamiento ARV forman parte esencial del paciente HIV-VHB coinfectado. Los test de función renal y la evaluación de factores de riesgo de nefropatía son relevantes para el diseño de la estrategia terapéutica en estos pacientes.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B en el paciente VIH es suprimir de forma mantenida la replicación viral a niveles indetectables con las técnicas más sensibles (<5 UI/mL), lo que se considera respuesta virológica, con el fin de disminuir la actividad necroinflamatoria y detener o retrasar la evolución a cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma. En la mayoría de casos no se consigue resolver la infección por lo que la duración del tratamiento es indefinida incluso en pacientes que llegan a negativizar el HBsAg (45, 46).

En la figura 2 se representan los criterios para iniciar tratamiento frente al VHB en pacientes HIV positivos de acuerdo con las recomendaciones actuales de la EACS (41) que tienen en consideración la severidad de la lesión hepática, el nivel de DNA VHB, transaminasas, recuento de CD4 e indicación de tratamiento ARV

Figura 2. Criterios de indicación de tratamiento frente al VHB en pacientes VIH positivos (41)*



* En pacientes no cirróticos pero con fibrosis significativa (por biopsia hepática o elastografía) podría considerarse el tratamiento frente al VHB aunque el nivel de DNA VHB sea <2000 UI/mL y las transaminasas normales.

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica B incluyen: Interferon- α -2b, Peg-interferon- α -2a y análogos nucleós(t)idos inhibidores de la DNA polimerasa del VHB: Lamivudina (LMV), emtricitabina (FTC), telbivudina (LdT), Entecavir (ETV), Adefovir (ADV) y Tenofovir (TDF).

Existen pocos estudios sobre la eficacia del Peg-Interferon- α en pacientes con coinfección VIH/VHB y probablemente su eficacia es limitada. Dado que se administran por un periodo de tiempo limitado las guías de consenso recomiendan considerar su uso en pacientes HIV con recuentos de CD4 elevados, con baja carga viral de VHB, ALT elevadas, infectados por genotipo A, siempre que no tengan cirrosis y no haya contraindicación para su empleo.

Entre los seis análogos nucleós(t)idos activos frente al VHB existen marcadas diferencias en su potencia, actividad anti-VIH y barrera genética. En la tabla 3 se resumen las características de los análogos en relación a su actividad anti-VIH y anti-VHB. Lamivudina (LMV), activa tanto frente a VHB como VIH por lo que no debe usarse en pacientes VIH que no reciben TAR y tampoco está indicada como único fármaco anti-VHB dentro de la terapia TAR, por su capacidad para seleccionar rápidamente mutantes resistentes en pacientes coinfectados (50% a los 2 años y 90% tras 4 años). Emtricitabina (FTC) es un análogo L-nucleósido con actividad anti-VIH como LMV y con un perfil de resistencias idéntico y que, al igual que LMV no está indicada fuera de TAR ni como monoterapia en TAR en coinfección VIH/VHB pero sí en combinación con Tenofovir. Telbivudina (LdT) es otro análogo L-nucleósido que carece de actividad frente a VIH, por lo que podría emplearse en pacientes no tratados con TAR, aunque su barrera genética es también baja con tasas de resistencia (cruzada con LMV y FTC) de 8-20% tras 1 año de tratamiento. Entecavir (ETV) es un análogo nucleósido con actividad parcial frente a VIH y muy potente contra VHB y con excelente tolerancia y una barrera genética mayor que el resto de análogos nucleósidos. Sin embargo, en

pacientes resistentes a LMV la monoterapia con ETV selecciona mutantes resistentes al fármaco en el 7% tras 1 año y 39% tras 4 años. Por tanto no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes resistentes a LMV y solo puede usarse en pacientes coinfectados que reciben TAR. Adefovir (ADV), análogo nucleótido que carece de actividad anti-VIH y es activo frente a VHB resistente a LMV, tiene mayor barrera genética aunque tampoco se recomienda en monoterapia ya que su uso prolongado selecciona variantes resistentes de forma acumulativa (hasta el 30% a los 5 años) y es potencialmente nefrotóxico (3% a los 5 años). Tenofovir (TDF) es un análogo nucleótido similar a ADV pero más potente y activo tanto frente a VHB (incluyendo mutantes resistentes a LMV) como VIH, y con una gran barrera genética. Es potencialmente nefrotóxico especialmente en pacientes con nefropatía previa, enfermedad VIH avanzada y que reciben TAR basado en inhibidores de proteasa (48-50)

Tabla 3. Análogos nucleos(t)idos con actividad anti-VHB

	Actividad anti-VIH	Papel en VHB (AASLD)	Papel en coinfección VHB-VIH
Tenofovir (TDF)	SI	Primera línea	Parte de TAR
Adefovir (ADV)	NO a dosis bajas	Segunda línea	Ocasionalmente solo
Lamivudina (LMV)	SI	Segunda línea	Parte de TAR
Emtricitabina (FTC)	SI	-	Parte de TAR
Entecavir (ETV)*	Parcial	Primera línea	Añadido a TAR
Telbivudina (LdT)	NO	Segunda línea	Ninguno

En blanco: análogos nucleótidos. Sombreado gris: análogos nucleosidos

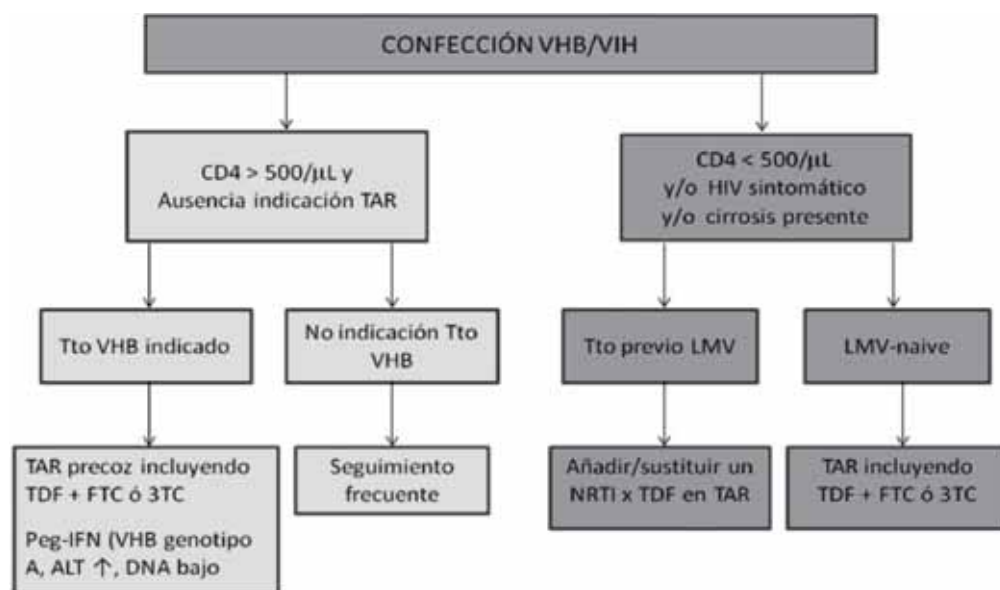
TAR: terapia antirretroviral múltiple

AASLD: American Association for the Study of the Liver

*Contraindicado en mono terapia en pacientes que no reciben tratamiento ARV por su actividad parcial anti-VIH que puede seleccionar variantes resistentes a otros análogos (47).

La elección del tratamiento de la hepatitis crónica B en el paciente coinfectado depende de la indicación de tratamiento frente al VIH. En los pocos pacientes coinfectados que no tengan indicación de TAR es posible que la hepatitis crónica B sea tratada antes que el VIH; en estos casos adefovir y telbivudina que no tienen actividad anti-VIH serían una opción, mientras que lamivudina, tenofovir y entecavir, activos frente a ambos estarían contraindicados en monoterapia. En algunos casos seleccionados con VHB genotipo A, ALT elevada y DNA VHB bajo, el tratamiento con Peg-IFN- α durante 48 semanas podría estar indicado. Dado que la infección por VIH acelera la progresión de la hepatopatía, existe suficiente evidencia para recomendar precozmente tratamiento TAR que incluya dos fármacos con actividad anti-VHB (tenofovir + emtricitabina o lamivudina) y otro fármaco con actividad anti-VIH, independientemente del nivel de CD4. La misma pauta sería apropiada para pacientes con indicación de tratamiento para el VIH. En los pacientes previamente tratados con TAR, la elección del tratamiento depende de la exposición previa a LMV (3TC). En pacientes con replicación de VHB que reciben TAR con LMV, la selección de un mutante resistente se da por descontada y la recomendación es añadir o sustituir un análogo nucleósido del TAR por TDF. De nuevo en pacientes no expuestos a LMV el tratamiento TAR debe incluir dos fármacos con actividad anti-VHB (tenofovir + emtricitabina o lamivudina). En los pacientes en los que la combinación TDF + FTC (Truvada) no logra suprimir adecuadamente la replicación del VHB, añadir Entecavir a la TAR incluyendo Truvada es la opción más recomendable (48). En los pacientes con nefropatía las dosis o intervalos de TDF deben ajustarse a la función renal y monitorizar esta con frecuencia. Si el TDF está formalmente contraindicado se recomienda asociar Entecavir + Adefovir al tratamiento TAR. La figura 3 resume las recomendaciones actuales de la European AIDS Clinical Society para el tratamiento de la coinfección VHB/VIH (41)

Figura 3. Recomendaciones de la EACS para el tratamiento de la infección crónica por VHB en pacientes VIH positivos (41)



HEPATITIS CRÓNICA D

En los pacientes con coinfección VHB/VHD/VIH y fibrosis significativa el único tratamiento que se ha demostrado eficaz es el Peg-IFN ya que la presencia de VHD inhibe la replicación del VHB y el tratamiento anti-VHB resulta ineficaz. En general se recomienda tratamiento con Peg-IFN- α durante al menos 18 meses en asociación con TAR conteniendo TDF (especialmente cuando existe replicación del VHB), monitorizando la eficacia mediante determinación de niveles de DNA VHB y RNA VHD además de los parámetros bioquímicos y la estimación no invasiva de la fibrosis hepática.

HEPATITIS CRÓNICA C

A diferencia de la hepatitis crónica B, el objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica C es la erradicación del VHC. La respuesta viral sostenida (RVS), definida como RNA VHC indetectable 24 semanas de finalizado el tratamiento. La RVS tras tratamiento del VHC se asocia con ausencia de progresión o reversión de la fibrosis, disminución del riesgo de hepatocarcinoma (CHC) en pacientes con cirrosis y disminución de la hepatotoxicidad del tratamiento anti-retroviral.

Diagnóstico y evaluación

Los pacientes HIV positivos con hepatitis crónica C deben someterse a historia clínica y exploración física completas, incluyendo la identificación de factores de riesgo de infección por VHC y, en aquellos con antecedentes de ADVP, estimación de la estabilidad de su abstinencia para anticipar riesgo de recaída. Los pacientes deben, además, ser evaluados para antecedentes o presencia de depresión, trastorno bipolar o psicosis mayor. En caso necesario, la inclusión en un programa específico para el manejo psiquiátrico y control de la adicción pueden aumentar el porcentaje de pacientes tratables.

La exploración física debe incluir la evaluación sistemática de signos de hepatopatía avanzada. La evaluación de laboratorio debe incluir test de rutina (hemograma completo y pruebas de coagulación, tests de función hepática y tiroidea, incluyendo anticuerpos anti-tiroideos, recuento absoluto y relativo de, RNA VHC y RNA VIH cuantitativos, genotipo de VHC, y determinación del genotipo de IL28B (polimorfismos rs12979860 y/o rs8099917) que ha demostrado su valor predictivo independiente para RVS en pacientes coinfectados con VHC genotipos 1 o 4 (49-52), así como despistaje de causas adicionales de hepatopatía. La presencia de niveles de transaminasas persistentemente normales no implica la ausencia de fibrosis significativa y la necesidad de tratamiento (53)

Tabla 4. Diagnóstico y evaluación de la infección por VHC en pacientes VIH positivos

Diagnóstico de la infección
Anti-VHC (positivo 1–5 meses tras infección ; excepcionalmente indetectable en inmunosupresión)
Carga viral RNA VHC cuantitativa
Evaluación del grado y estadio de lesión hepática
Estadaje de fibrosis (e.g. FibroScan, biopsia hepática y marcadores séricos de fibrosis)
Pruebas de función hepática (e.g. transaminasas, bilirrubina, pruebas de coagulación, proteinograma)
Gastroscopia en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis inicial y cada 1–2 años en seguimiento
Ecografía abdominal inicial y semestral en pacientes con cirrosis/fibrosis avanzada (diagnóstico precoz CHC)
Evaluación pre-tratamiento
Genotipo de VHC y RNA viral cuantitativo por PCR a tiempo real
Auto-anticuerpos (ANA, SMA, ANCA, LKM1)
TSH y T4L y anticuerpos anti tiroideos
Genotipo IL28B (rs12979860 y/o rs8099917) ⁴⁹⁻⁵²
Monitorización tratamiento VHC
Hemograma y pruebas función hepática cada 2–4 semanas
RNA VHC cuantitativo a las 4 (evaluación RVR), 8, 12, 24, 48 (72 si procede) y 24 semanas post-tratamiento
Recuento linfocitos CD4 + cada 12 semanas
TSH y T4L cada 12 semanas

Baja carga viral definida como <400 000 IU/L factor predictivo basal útil para predicción respuesta a Peg-IFN- α más ribavirina. Marcadores séricos de fibrosis incluyen: ratio AST/plaquetas (APRI), FIB-4, ácido hialurónico, Fibrotest (Biopredict, Paris, France), Forns y otros índices.

La ecografía abdominal es útil para excluir lesiones focales y demostrar la presencia de cirrosis establecida con hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada deben someterse a ecografía semestral para el diagnóstico precoz de CHC.

Estadaje de la hepatopatía

El estadio de fibrosis es útil para la indicación terapéutica teniendo en cuenta que los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis tienen menos probabilidades de RVS con tratamiento estándar y los fármacos anti-virales directos serán una opción en un futuro inmediato. El estadaje puede hacerse por biopsia hepática o mediante marcadores o pruebas no invasivas.

La biopsia hepática es útil para el estadaje, determinación de la actividad inflamatoria y presencia de esteatosis, puede ayudar a establecer la indicación de tratamiento y determinar posible hepatotoxicidad por TAR (esteatosis micro-vesicular secundaria a DDI). Los pacientes con escasa fibrosis cuyos factores basales indican una escasa probabilidad de RVS estaría indicado demorar el tratamiento hasta poder ofrecer alternativas más eficaces. En los que tienen fibrosis significativa el tratamiento está claramente indicado. Con todo, la biopsia hepática no es un requisito para la indicación de tratamiento.

Los procedimientos no invasivos para el estadaje de fibrosis incluyen la elastografía transitoria (54, 55) y marcadores bioquímicos (Fibrotest, APRI, SHASTA, FIB-4) (54, 56-58). Ambos han demostrado tener un elevado valor predictivo negativo para la ausencia de fibrosis y un elevado valor predictivo positivo para fibrosis avanzada/cirrosis aunque no son capaces de discriminar estadios intermedios. Los marcadores séricos tienen, a diferencia de la elastografía, una limitación añadida en los pacientes coinfectados ya que la actividad inflamatoria de la infección por VIH y la alteración de pruebas hepáticas causada por la propia TAR puede interferir los resultados.

Criterios de tratamiento

Dada la rápida progresión de la hepatitis crónica C en los pacientes coinfectados y la mayor hepatotoxicidad de la TAR todos los pacientes coinfectados sin contraindicaciones formales para el tratamiento con Interferon (epilepsia de difícil control, trastorno psiquiátrico mayor, cirrosis descompensada) son candidatos potenciales al tratamiento. En pacientes en los que la ausencia de fibrosis por biopsia hepática permite demorar el tratamiento, la biopsia debería repetirse en 2-3 años (59). La probabilidad de RVS también es un factor a tener en cuenta en la decisión terapéutica, de modo que pacientes con transaminasas normales y ausencia de fibrosis son candidatos a tratamiento si tienen un perfil basal que permite anticipar una elevada probabilidad de RVS.

Aunque ni la TAR ni el recuento basal de CD4 parecen influir en la respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C (60) en paciente coinfectados por VIH, que infección debe tratarse antes depende del estadio relativo de cada una de ellas. En pacientes sin indicación de TAR, el tratamiento del VHC debe iniciarse si hay fibrosis significativa o la probabilidad de RVS es muy elevada. En pacientes con infección VIH avanzada (CD4 <200/μL), debe iniciarse primero TAR y profilaxis de infecciones oportunistas difiriendo el tratamiento anti-VHC hasta la supresión de la replicación del VIH y la mejoría inmunológica (generalmente tras un mínimo de 4 a 6 semanas del inicio de la TAR).

Tratamiento actual de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados y factores predictivos de respuesta

En la actualidad, la combinación de PEG-IFN-α y ribavirina a dosis ajustada al peso se considera el tratamiento de elección de la hepatitis crónica C en pacientes HIV positivos. La superioridad del Interferon pegilado frente al IFN-α estándar ha sido demostrada en diversos estudios aleatorizados en pacientes coinfectados indicados en la tabla 5 (61-65).

Tabla 5. Estudios aleatorizados de tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes VIH positivos con IFN-α + RBV vs Peg-IFN-α + RBV. Únicamente se muestran los resultados del brazo de Peg-IFN-α.

Estudio	Año	Pauta de tratamiento		n	% RVS global	% RVS G1/4	% RVS G2/3
		PEG-IFN (dosis/s)	RBV (mg/d)				
ANRS ⁶¹	2004	α -2b 1.5 μg/kg	800 mg	205	27	17	44
ACTG A5071 ⁶²	2004	α -2a 180 μg	600-1000 mg	66	27	14	73
APRICOT ⁶³	2004	α -2a 180 μg	800 mg	289	40	29	62
Laguno y cols. ⁶⁴	2004	α -2b 1.0 – 1.5 μg/kg	800 -1200 mg	52	44	38	53
Crespo y cols. ⁶⁵	2007	α -2b 1.5 μg/kg	800 mg	60	55	48	71
PRESCO ⁶⁶	2007	α -2a 180 μg	1000 -1200 mg	389	50	35	72

PEG-IFN: Interferon pegilado; RBV: ribavirina; n: Número de pacientes en el brazo de Peg-IFN + RBV; RVS: respuesta viral sostenida; G1/4: VHC genotipos 1 y 4; G2/3: VHC genotipos 2 y 3.

ANRS: National AIDS Research Agency (France).

ACTG: AIDS Clinical Trials Group.

APRICOT: AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial.

PRESCO: Peginterferon Ribavirin España Coinfection

En casi todos los estudios las tasas de RVS en pacientes coinfectados son inferiores a las de los pacientes mono infectados, con porcentajes de RVS globales del 24 al 55%. Las marcadas diferencias entre los distintos estudios se deben a diferencias en las cohortes en variables como la proporción de pacientes con cirrosis, de genotipos 1 o 4, así como de las dosis de RBV, las tasas de interrupción precoz del tratamiento y la adherencia terapéutica. Al igual que en pacientes mono infectados, la tasa de RVS son superiores en pacientes con VHC genotipos 2 o 3 (44-72%) en comparación con los pacientes infectados por VHC genotipos 1 o 4 (17-48%). En análisis globales, las tasas de RVS en pacientes coinfectados son ~ 20% inferiores a las obtenidas en los estudios de registro realizados en pacientes mono infectados (67, 68).

Las dos formas de Interferon pegilado son igual de eficaces en pacientes coinfectados PEG-IFN-2a 180 µg/semana y PEG-IFN-2b 1.5 µg/kg/semana. Ambas deben administrarse con ribavirina oral en dosis ajustada al peso para pacientes infectados por genotipos 1 y 4, siendo importante maximizar la dosis ya que tiene un gran impacto en la inducción de respuesta viral rápida (RVR: RNA negativo a las 4 semanas) y en la respuesta viral precoz (EVR: disminución de la carga viral $>2 \log_{10}$ a las 12 semanas de tratamiento) y como consecuencia en la eficacia del tratamiento (66, 69). Para genotipos 2 y 3 la dosis de ribavirina fija de 800 mg/día es suficiente tanto en mono infectados como en coinfectados.

La tabla 6 muestra las definiciones que se emplean para la respuesta virológica durante y tras el tratamiento con Peg-IFN y RBV en la hepatitis crónica C. Al igual que en mono infectados una RVR constituye un potente predictor de RVS que, además permite adecuar la duración del tratamiento. Por el contrario, la ausencia de respuesta virológica temprana (EVR), con descenso de al menos 2 logaritmos con respecto a la carga viral basal tiene un valor predictivo negativo para RVS cercano al 100% lo que permite interrumpir el tratamiento de forma precoz.

Tabla 6. Definiciones de respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C con Peg-IFN y RBV

	Intervalo	RNA VHC
Respuesta virológica rápida (RVR)	Semana 4 de tratamiento	Indetectable (<15 UI/mL)
Respuesta virológica temprana (EVR)	Semana 12 de tratamiento	Indetectable (<15 UI/mL)
Respuesta virológica temprana incompleta (DVR)	Semana 12 de tratamiento	$\Delta > 2 \log_{10}$ de CV basal e indetectable a las 24 semanas
Respuesta nula (NR)	Semana 12 de tratamiento	$\Delta < 2 \log_{10}$ de CV basal
Respuesta parcial (PR)	Semanas 12 y 24 de tratamiento	$\Delta > 2 \log_{10}$ de CV basal pero detectable a las 12 y 24 semanas
Respuesta viral sostenida (SVR)	24 semanas post-tratamiento	Indetectable (<15 UI/mL)
Breakthrough	Cualquier momento durante tratamiento	Reaparición RNA detectable en cualquier momento durante tratamiento tras negativización previa
Recidiva	Fin de tratamiento y 24 semanas post-tratamiento	Indetectable al final del tratamiento y detectable 24 semanas post-tratamiento

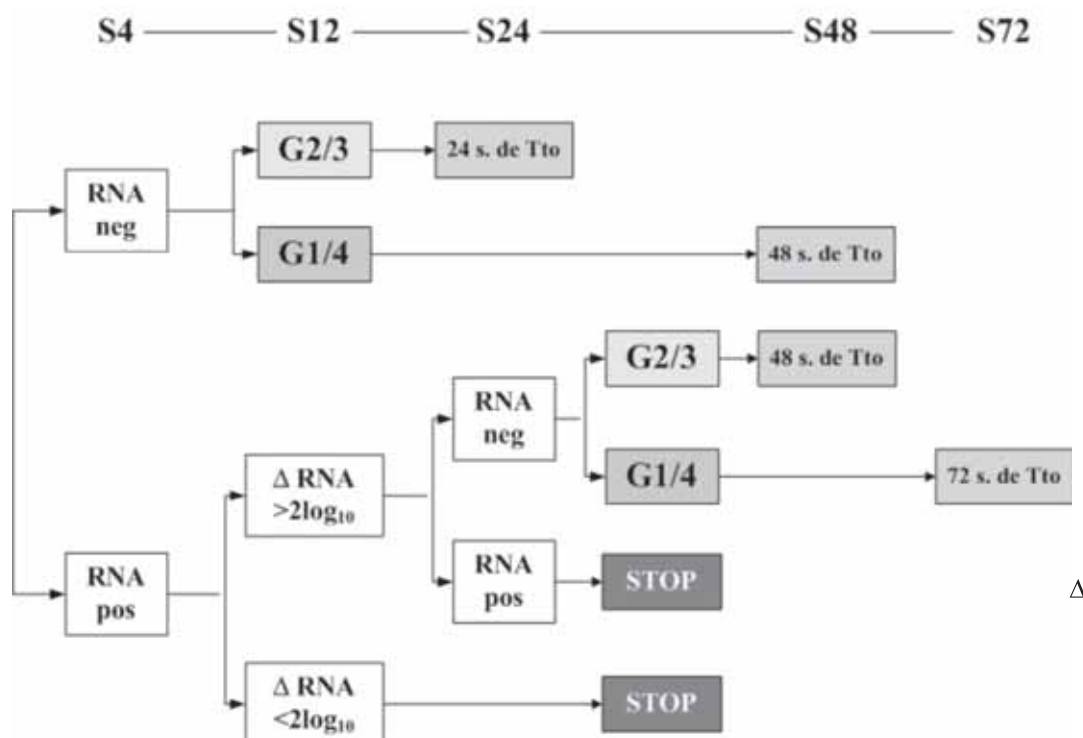
Δ : descenso RNA VHC con respecto a la carga viral basal

La duración del tratamiento depende del genotipo de forma que los genotipos 1 y 4 requieren 48 semanas de tratamiento mientras que la mayoría de pacientes coinfectados con VHC genotipos 2 y 3 pueden lograr RVS con una pauta de 24 semanas. Sin embargo, la cinética del RNA VHC durante las primeras semanas de tratamiento es un factor predictivo excelente de RVS, de modo que la carga viral a las 4 semanas permite ajustar la duración del tratamiento de forma individualizada (70-74).

Como resultado, en mono infectados es factible acortar la duración del tratamiento en genotipos 1 y 4 a 24 semanas si la carga viral basal es <400.000 UI/mL y el RNA indetectable a las 4 semanas de tratamiento. Por el contrario, algunos estudios sugieren la posibilidad de prolongar el tratamiento en pacientes con VHC genotipos 2 y 3 que no presentan RVR pero negativizan el RNA en las primeras 12 semanas, aunque no existe suficiente evidencia del beneficio de esta estrategia ni en pacientes mono infectados ni en coinfectados. Por último, en pacientes con genotipos 1 y 4 que no alcanzan una RVR a las 4 semanas pero si una EVR a las 12 semanas existen estudios

en mono infectados que sugieren mayores tasas de RVS prolongando el tratamiento durante 72 semanas. Aunque esta estrategia no ha sido claramente confirmada en pacientes coinfectados, por extrapolación las recomendaciones actualizadas de la EACS proponen prolongar el tratamiento más allá de las 48 semanas en estos pacientes con respuesta lenta siempre que la tolerancia lo permita. La figura 4 esquematiza las recomendaciones actuales de la EACS para la duración del tratamiento en pacientes coinfectados en función de la respuesta virológica en las primeras semanas.

Figura 4. Duración del tratamiento con Peg-IFN + RBV en función de la respuesta virológica según recomendaciones actualizadas de la EACS (41)



RNA: RNA del VHC cuantitativo con límite de detección < 50 UI/mL; G2/3: genotipos 2 y 3; G1/4: genotipos 1 y 4; Δ: descenso relativo del RNA VHC con respecto a la carga viral basal; Tto: tratamiento

Además de la cinética viral durante el tratamiento, diversos factores basales han demostrado capacidad predictiva para respuesta al tratamiento con Peg-IFN y RBV, que deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer la indicación terapéutica y la duración del mismo. Entre ellos, los predictores independientes mejor establecidos son: el genotipo de VHC, la carga viral basal tomando 400.000 UI/mL como punto de corte, la presencia o no de cirrosis, la presencia de resistencia a la insulina (medida por el índice HOMA) y la esteatosis hepática (38, 75-79).

Recientemente, polimorfismos en el gen codificante de la interleukina 28B (IL28B) o IFN-3 o han demostrado tener un valor predictivo positivo muy elevado para RVS en pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 y 4 siendo un factor predictivo independiente muy robusto tanto en pacientes mono infectados como en pacientes coinfectados (49-52). Otro factor identificado recientemente en relación a la respuesta terapéutica es el nivel sérico de vitamina D (80, 81).

Efectos secundarios del tratamiento

Los efectos secundarios más frecuentes asociados con el tratamiento con Peg-IFN y RBV en pacientes coinfectados son similares a los de pacientes mono infectados (depresión, irritabilidad, cuadro pseudo-gripal, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, anomalías tiroideas, pérdida de peso y caída de cabello), aunque otros son más severos y/o específicos de los pacientes coinfectados debido a su interacción con algunos fármacos de la TAR (82).

La pérdida de peso puede ser muy significativa, obligando a la interrupción del tratamiento (83, 84). La TAR basada en la combinación de dos o más análogos nucleósidos inhibidores de la retro-transcriptasa del VIH podría aumentar el riesgo de esta complicación (83, 84).

La RBV aumenta la fosforilación intracelular de la didanosina (DDI), lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad mitocondrial asociado a este y otros análogos (estavudina o D4T). Efectos secundarios asociados con depleción del AND mitocondrial y alteración de la β -oxidación de ácidos grasos, como pancreatitis, acidosis láctica e insuficiencia hepática aguda, se han documentado en pacientes tratados con TAR incluyendo DDI durante el tratamiento de la hepatitis crónica C (85-89). El riesgo es mucho mayor en pacientes con cirrosis establecida (85, 89). Por ello, la didanosina no debe emplearse nunca en pacientes que van a recibir tratamiento anti-VHC.

Asimismo, la Co-administración de zidovudina (AZT) y RBV aumenta mucho el riesgo de anemia severa dificultando la exposición a dosis suficientes de RBV y comprometiendo la eficacia del tratamiento por lo que su uso conjunto está contraindicado (90, 91).

Muchas interrupciones prematuras durante los ensayos clínicos de tratamiento del VHC en pacientes coinfectados fueron debidas a efectos adversos de tipo neuro-psiquiátrico (depresión, insomnio, distimia e irritabilidad extrema) (61, 62, 92). La administración precoz de tratamiento anti-depresivo con inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISSR) puede disminuir los síntomas aumentando el cumplimiento terapéutico y evitando interrupciones precoces (93, 94). Asimismo, la recidiva en la adicción a opiáceos y la comorbilidad psiquiátrica en pacientes ADVP pueden comprometer la eficacia del tratamiento (95).

A pesar de las preocupaciones iniciales sobre un posible impacto negativo del tratamiento anti-VHC sobre el control del VIH por antagonismo de la RBV con anti-retrovirales análogos de las pirimidinas (96), no se ha demostrado ninguna repercusión relevante en la práctica clínica y, aunque el tratamiento se asocia con un descenso de los recuentos absolutos de linfocitos T CD4+ (debidos a la leucopenia inducida por el interferón), el porcentaje de CD4 no se ve afectado (61-65, 97) y las infecciones oportunistas son raras. También se ha sugerido que el abacavir puede, por su parte, interferir con la acción de la RBV disminuyendo la eficacia del tratamiento en paciente con elevadas cargas virales genotipos 1 o 4 y recibiendo dosis bajas de RBV (98, 99), aunque ello no se ha confirmado en otros estudios (100) ni en modelos de replicon de VHC in vitro (101). La tabla 7 resume la frecuencia de efectos adversos más severos en cinco estudios de tratamiento en pacientes coinfectados.

Tabla 7. Efectos adversos severos, interrupciones prematuras de tratamiento y proporción de paciente con cirrosis al inicio en cinco estudios aleatorizados de tratamiento con IFN- α vs Peg-IFN- α + RBV en pacientes coinfectados VHC/VIH (61-65)

Variable	APRICOT ⁶³ (N=288)	ACTG A5071 ⁶² (N= 66)	RIBAVIC ⁶¹ (N= 205)	HCUB ⁶⁴ (N= 52)	HUVH ⁶⁵ (N= 61)
Efectos adversos severos (EAS)	17 %	17 %	32 %	ND	10 %
Interrupción prematura por EAS	12 %	12 %	17 %	17 %	17 %
Descompensación hepática *	2 %	0	2 %	0	0
Toxicidad mitocondrial	3 %	NA	5 %	2 %	5 %
Depresión	25 %	14 %	24 %	37 %	30 %
Pacientes cirróticos al inicio	13 %	11 %	39 %	29 %	NA

* Numero de pacientes y porcentajes mostrados únicamente para pacientes tratados con Peg-IFN+RBV. Descompensación hepática entre los pacientes con cirrosis en ambos brazos de tratamiento tuvo lugar en el 11% (14/134) en el estudio APRICOT y en el 6% (9/160) en el ensayo RIBAVIC, con mortalidades del 43 y 60%, respectivamente.

Manejo de pacientes no respondedores al tratamiento anti-VHC

La probabilidad de que un paciente previamente tratado responda a un Nuevo tratamiento con Peg-IFN y RBV depende de la naturaleza del tratamiento anterior (tipo de IFN, dosis de RBV y duración del tratamiento), de la adherencia terapéutica y de la magnitud de la respuesta virológica al tratamiento previo (102). En la table 8 se resumen las definiciones de respuesta virológica al tratamiento que son útiles para prever la posibilidad de respuesta a re-tratamiento óptimo.

Tabla 8. Definiciones aceptadas del tipo de respuesta virológica en pacientes con hepatitis crónica C tratados con IFN y RBV (EASL Clinical Practice Guidelines 2011).

	Intervalo	RNA VHC
Respuesta virológica rápida (RVR)	Semana 4 de tratamiento	Indetectable (<15 UI/mL)
Respuesta virológica temprana (EVR)	Semana 12 de tratamiento	Indetectable (<15 UI/mL)
Respuesta virológica temprana incompleta (DVR)	Semana 12 de tratamiento	$\Delta > 2 \log_{10}$ de CV basal e indetectable a las 24 semanas
Respuesta nula (NR)	Semana 12 de tratamiento	$\Delta < 2 \log_{10}$ de CV basal
Respuesta parcial (PR)	Semanas 12 y 24 de tratamiento	$\Delta > 2 \log_{10}$ de CV basal pero detectable a las 12 y 24 semanas
Respuesta viral sostenida (RVS)	24 semanas post-tratamiento	Indetectable (<15 UI/mL)
Breakthrough	Cualquier momento durante tratamiento	Reaparición RNA VHC en cualquier momento durante tratamiento tras negativización previa
Recidiva	Fin de tratamiento y 24 semanas post-tratamiento	Indetectable al final del tratamiento y detectable 24 semanas post-tratamiento

En los pocos estudios de re-tratamiento en pacientes coinfectados previamente tratados con IFN estandar y RBV a dosis bajas, se ha logrado RVS en 16-30% de los casos, la mayoría pacientes con RR al tratamiento previo (103-104). En la tabla 9 se sugieren las pautas de manejo para pacientes coinfectados no respondedores de acuerdo con las recomendaciones actualizadas de la EACS (41).

Tabla 9. Clasificación y posible actitud terapéutica en pacientes VHC/VIH coinfectados no respondedores o recidivantes a tratamiento antiviral

CATEGORIA	SUBGRUPO	ACTITUD TERAPÉUTICA
Tratamiento sub-óptimo	• Pauta inadecuada • Monoterapia o IFN-α estándar + RBV • Dosis baja de RBV • Duración insuficiente	Retratamiento con Peg-IFN- α más RBV a dosis ajustada a peso
	Efectos adversos y cumplimiento terapéutico insuficiente	Soporte óptimo (IRSS, apoyo médico y psicológico, asociación factores crecimiento hematopoyético)
Tratamiento óptimo sin respuesta virológica sostenida (SVR)	Recidiva (RR)	Retratamiento con Peg-IFN- α más RBV a dosis ajustada a peso (considerar prolongación de la pauta)
	No respuesta (PR, NR)	Esperar disponibilidad de nuevos fármacos en ensayos clínicos o comerciales

HEPATITIS AGUDA C

Aunque la mayoría de nuevas infecciones por VHC ocurren en ADVP activos, en las últimas dos décadas diversos estudios han demostrado casos agregados de hepatitis aguda C en homosexuales VIH positivos probablemente relacionados con prácticas sexuales de alto riesgo en pacientes en TAR que han abandonado las precauciones más extendidas en la era pre-TAR (105-108). La infección aguda en pacientes HIV positivos se cronifica con mayor frecuencia que en pacientes HIV negativos (tasa de resolución espontánea 0-40%) en función del genotipo de IL28B, con tasa de resolución espontánea tres veces superior en pacientes rs12979860 CC (109), sexo femenino, hepatitis aguda sintomática y descenso precoz del RNA VHC en las primeras 4-8 semanas tras el inicio.

Dada la elevada tasa de cronicidad las recomendaciones actualizadas de la European AIDS Treatment Network (NEAT) aconsejan el tratamiento muy precoz de la hepatitis aguda C en pacientes VIH positivos (110). De modo que el RNA debe cuantificarse al inicio y a las 4 semanas. Aquellos cuya carga viral a las 4 semanas no haya disminuido al menos 2 log₁₀ con respecto a la carga basal o que continúen teniendo RNA detectable a las 12 semanas deben ser tratados. A diferencia de los pacientes mono infectados, el tratamiento de elección es Peg-IFN- α asociado a RBV en dosis ajustada al peso durante 24 semanas en aquellos que logren una RVR a las 4 semanas o 48 semanas para sin RVR pero con EVR (descenso > 2 log₁₀ a las 12 semanas). Con esta estrategia se logran tasas de RVS del 70-91 % (111, 112)

Nuevos tratamientos para la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH

En los países donde el tratamiento con IFN- α y RBV se ha empleado de forma extensa en los pacientes coinfectados por VHC y VIH, los que no han logrado erradicar el VHC suelen tener un perfil de "paciente difícil de tratar", caracterizado por fibrosis avanzada/cirrosis, infección por VHC genotipo 1 o 4, elevada carga viral y genotipo de IL28B no favorable. Las opciones terapéuticas para estos pacientes son escasas y muchos pacientes con cirrosis han fallecido o están en lista de trasplante hepático, aunque muy pocos han llegado a trasplantarse. Además el trasplante hepático en estos pacientes no es una solución adecuada dada la reinfección universal del injerto (a menudo en forma de hepatitis colostásica rápidamente progresiva) y la acelerada progresión a cirrosis en los receptores VIH positivos, con tasas de supervivencia inferiores al 50% a los 5 años (113). Se requieren urgentemente nuevos tratamientos anti-VHC para estos pacientes.

La reciente aprobación de los primeros inhibidores de la NS3 proteasa del VHC (primera generación de los denominados colectivamente antivirales de acción directa o DAA) va a representar una revolución en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Telaprevir (TPV) y

Boceprevir (BOC) han sido recientemente aprobados por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la hepatitis crónica C en combinación con Peg-IFN- α y RBV en pacientes infectados por VHC genotipo 1.

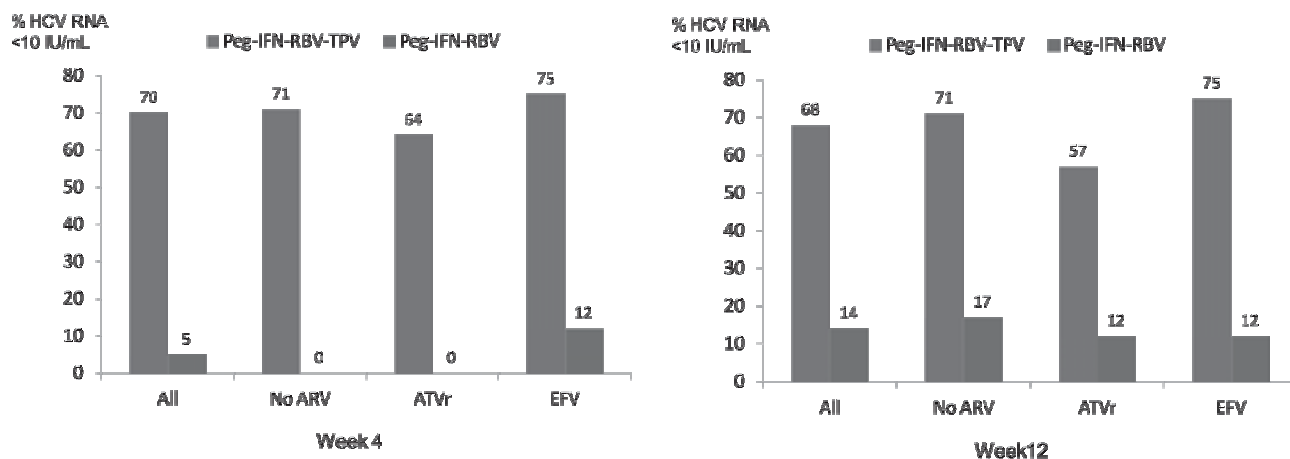
El Telaprevir (750 mg/8 horas) asociado a Peg-IFN- α /RBV durante 12 semanas, seguido de 24 o 36 semanas adicionales de tratamiento con Peg-IFN- α /RBV, según la consecución o no de RVR a las 4 semanas, logra tasas de RVS del 75% en pacientes mono infectados naïve (114). La combinación de TPV/IFN- α /RBV durante 12 semanas seguidas de 36 semanas de IFN- α /RBV aumenta la RVS en pacientes no respondedores al tratamiento estándar (86% vs 24% en RR, 57% vs 15% en PR y 31% vs 5% en NR a tratamiento previo con IFN- α /RBV) (115). En estos estudios, sin embargo, el TPV se ha asociado a mayores tasas de interrupción precoz debido a efectos adversos, de los cuales el rash es el más frecuente (hasta el 25% de pacientes tras 12 semanas) y puede ser severo en hasta el 4%. Otros efectos adversos del TPV frecuentes incluyen trastornos gastrointestinales, prurito y anemia.

El Boceprevir (800 mg/8 horas), administrado tras 4 semanas de tratamiento con Peg-IFN- α /RBV y durante 24 (duración total 28 semanas) o 44 semanas adicionales (duración total 48 semanas), según RVR, logra tasas de RVS similares a TPV (68%) en pacientes naïve mono infectados (116). Las tasas de RVS también son muy superiores en pacientes previamente no respondedores al tratamiento estándar (75% vs 29% RR, y 52% vs 7% en NR a tratamiento previo con IFN- α /RBV) (117). El BOC se asocia a anemia más severa que con Peg-IFN- α /RBV, con un 40% de pacientes requiriendo administración de eritropoietina.

Otros potentes DAA con menores efectos secundarios y dosificación más conveniente están en la actualidad en ensayos clínicos. La mayoría de DAA tienen como dianas proteínas esenciales en el ciclo de replicación viral como la proteasa NS3, la polimerasa NS5B y el regulador NS5A. Asimismo el armamento potencial a corto plazo incluye interferones de tipo III como el IFN-, o inhibidores de proteínas celulares esenciales en el ciclo biológico viral como la ciclofilina.

Los problemas que se plantean con los nuevos fármacos en los pacientes coinfectados incluyen: la interacción con fármacos antirretrovirales (118, 119), el aumento y solapamiento de efectos tóxicos y la selección de mutantes resistentes. En la actualidad diversos ensayos clínicos están evaluando la seguridad y eficacia de estos fármacos en pacientes VIH/VHC positivos. Los datos preliminares sobre de un ensayo en fase II con el TPV (estudio Vertex 110) han sido presentados recientemente (120) con resultados similares a los obtenidos en pacientes mono infectados como se muestran en la figura 5

Figura 5. Resultados preliminares de respuesta viral a las 4 y 12 semanas estudio Vertex 110, Telaprevir en combinación con Peg-IFN y ribavirina vs Peg-IFN + ribavirina en 59 pacientes coinfectados VHC- VIH (120)



ARV: antirretrovirales; ATVr: atazanavir/ritonavir; EFV: efavirenz; TPV: telaprevir

Además de los efectos secundarios, de la polimedicación que representan en pacientes en tratamiento TAR (que puede dificultar el cumplimiento terapéutico y facilitar la aparición de mutantes resistentes), existen evidencias claras de interacciones entre los inhibidores de proteasa y algunos ARV, como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Interacciones farmacocinéticas entre inhibidores de proteasa del VHC y fármacos antiretrovirales

	Telaprevir	Co-medicamento	Boceprevir	Co-medicamento
TDF	≈	↑ 30%	↑ 8%	↑ 8%
EFV	↓ 26%	↓ 7%	↓ 19%	↑ 20%
ATV/r	↓ 20%	↑ 17%	—	—
DRV/r	↓ 35%	↓ 40%	—	—
FPV/r	↓ 32%	↓ 47%	—	—
LPV/r	↓ 54%	↑ 6%	—	—
RTV dosis baja	↓ 24%	—	↓ 19%	—

Un mejor entendimiento de todas las posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos DAA en pacientes coinfectados en tratamiento con TAR, muchos de los cuales no han respondido previamente al tratamiento con IFN y tienen hepatopatía avanzada será fundamental para poder ofrecer una alternativa terapéutica eficaz y segura a estos pacientes.

Referencias

- Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188 : 571–577
- Thio C, Seaberg E, Skolasky R, HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6
- Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1510-8
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002
- Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS* 2011; 25:1987-1992
- Krogsgaard K, Lindhart B, Nielsen J, The influence of HTLV III infection on the natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HBsAg carriers. *Hepatology* 1987;7:37-41
- Bodsworth N, Donovan B, Nightingale B. The effects of concurrent HIV infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-82
- Colin J, Cazals-Hatem D, Loriot A, Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8
- Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006;44:S28-34
- Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41
- Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010; 24:1537-48
- Soriano V, Garcia-Samaniego J, Valencia E, Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:1-4
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7

15. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:211-7
16. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-9
17. Rosenthal E, PIALOUX G, Bernard N, Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007;14:183-8
18. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS* 2009;23:1881-9
19. Jang JY, Shao RX, Lin W, et al. HIV infection increases HCV-induced hepatocyte apoptosis. *J Hepatol* 2011; 54:612-20
20. Lin W, Wu G, Li S, et al. HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NFkappaB. *J Biol Chem* 2011; 286:2665-74
21. Hong F, Tuyama A, Lee TF, et al. Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1 alpha-mediated stellate cell activation. *Hepatology* 2009; 49:2055-2067
22. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2010; 52:612-22
23. Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, et al. Reduced hepatitis B virus (HBV)-specific CD4+ T cell responses in human immunodeficiency virus type 1-HBV-coinfecting individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy. *J Virol* 2005; 79:3038-3051
24. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003; 17:1881-8
25. Blackard JT, Kang M, St Clair JB, et al. Viral factors associated with cytokine expression during HCV/HIV co-infection. *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27:263-269
26. Osinusi A, Kleiner D, Wood B, et al. Rapid development of advanced liver fibrosis after acquisition of hepatitis C infection during primary HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:403-6
27. Gonzalez VD, Landay AL, Sandberg JK. Innate immunity and chronic immune activation in HCV/HIV-1 co-infection. *Clin Immunol* 2010; 135:12-25
28. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200:749-59
29. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12:1365-71
30. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135:226-233
31. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005; 28:53-66
32. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22:1-13;
33. Nuñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010; 52:1143-1155
34. Merwat S, Vierling J. HIV infection and the liver: the importance of HCV-HIV coinfection and drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2011; 15:131-152
35. Blanco F, Barreiro P, Ryan P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011; 18:11-16
36. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2011; 18:e307-14
37. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007; 356:1445-1454
38. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV infection. *J Hepatol* 2008; 48:353-367
39. Mendes-Correa MC, Nuñez M. Management of HIV and hepatitis virus coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:2497-2516
40. Soriano V, Puoti M, Peters M, Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 2008;22:1399-410
41. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults (version 6). Available from: http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/3_Chronic_Hepatitis_B_&_C.pdf.
42. Bessesen M, Ives D, Condreay L, et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1032-5
43. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86
44. Chen CJ, Yang HI, Su J, Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73

45. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36
46. Rouphael NG, Talati NJ, Rimland D. Hepatitis B reverse seroconversion in HIV-positive patients: case series and review of the literature. *AIDS* 2007;21(6):771-4
47. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir—effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356:2614-21
48. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, et al. Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine) experienced patients. *AIDS* 2011; 25:1051-6
49. Rallón NI, Naggie S, Benito JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2010; 24:F23–F29
50. Nattermann J, Vogel M, Nischalke H, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 203:595-601
51. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2010; 51:788-95
52. Aparicio E, Parera M, Franco S, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon- α and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. *PLoS One* 2010; 5:e13771
53. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:63-7
54. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-50
55. Vergara S, Macías J, Rivero A, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007; 45:969-74
56. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25
57. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43:78-84
58. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003;17:721-5
59. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007; 21:2209-16
60. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47:36-49
61. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2839-48
62. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-9
63. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al; APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50
64. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18:F27-36
65. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2007; 14:228-38
66. Nuñez M, Miralles C, Berdun MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:972-82
67. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Response rates to pegylated interferon and ribavirin in HCV/HIV coinfection: a research synthesis. *J Viral Hepat* 2007; 14:239-48
68. Gluud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2335-41
69. Ramos B, Núñez M, Rendón A, et al. Critical role of ribavirin for the achievement of early virological response to HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2007;14:387-91
70. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131:451-60
71. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43:954-60
72. Crespo M, Esteban JI, Ribera E, et al. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. *AIDS* 2007; 21:477-81

73. Hopkins S, Lambourne J, Farrell G, et al. Role of individualization of hepatitis C virus (HCV) therapy duration in HIV/HCV-coinfected individuals. *HIV Med* 2006;7:248-54
74. Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1152-9
75. Dore GJ, Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007; 21:1555-9
76. 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; 49:1355-74
77. Rodríguez-Torres M, Govindarajan S, Solá R, et al. Hepatic steatosis in HIV/HCV co-infected patients: correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy: a paired liver biopsy study. *J Hepatol* 2008; 48:756-64
78. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, et al. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther* 2009; 14:839-845
79. Vachon ML, Factor SH, Branch AD, et al. Insulin resistance predicts re-treatment failure in an efficacy study of peginterferon- α -2a and ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2011; 54:41-7
80. Petta S, Camma C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51:1158-1167
81. Lange C, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon- α based therapy. *J Hepatol* 2011; 54:887-893
82. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients-adverse events and their management. *J Hepatol* 2006; 44:S114
83. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior JC, Ravoux I, Bensalem M, Rosa I, Cacoub P, Pol S, Perronne C, Carrat F. Severe weight loss in HIV/HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat* 2008; 15:255-60
84. Re VL 3rd, Kostman JR, Gross R, Reddy KR, Mounzer K, Zemel BS, Rennert H, Stieritz DD, Putt M, Frank I, Strom BL. Incidence and risk factors for weight loss during dual HIV/hepatitis C virus therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:344-50
85. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2005; 10:423-9
86. Moreno A, Quereda C, Moreno L, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9:133-8
87. de Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients with chronic hepatitis C and effect of pegylated interferon plus ribavirin therapy. *AIDS* 2007; 21:583-8
88. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18:F21-5
89. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, et al; ANRS HC02-Ribavir Study Team. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1806-9
90. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, et al. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006; 13:683-9
91. Behler CM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Hematologic toxicity associated with interferon-based hepatitis C therapy in HIV type 1-coinfected subjects. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1375-83
92. Zidar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon α , and depression. *Hepatology* 2000; 31:1207-11
93. Laguno M, Blanch J, Murillas J, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2004; 9:905-9
94. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. Prevention of interferon- α associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42:793-8
95. Mehta SH, Thomas DL, Sulkowski MS, et al. A framework for understanding factors that affect access and utilization of treatment for hepatitis C virus infection among HCV-mono-infected and HIV/HCV-co-infected injection drug users. *AIDS* 2005; 19 Suppl 3: S179-89
96. Baba M, Pauwels R, Balzarini J, et al. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1613-7
97. Kim AI, Dorn A, Bouajram R, Saab S. The treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis. *HIV Med* 2007; 8:312-21
98. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008; 13:429-37
99. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1365-73

100. Laufer N, Laguno M, Perez I, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008; 13:953-7
101. Van den Eynde E, Quer J, Cubero M, et al. Abacavir coadministration does not interfere with the suppressive activity of ribavirin in an HCV replicon system. *Antivir Ther* 2011; 16:887-93
102. Dieterich DT, Rizzetto M, Manns MP. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alfa plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009; 16:833-43
103. Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, et al. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 2004; 18:75-9
104. Crespo M, Mira A, Pineda J, et al. Efficacy of pegylated interferon and ribavirin for retreatment of chronic HCV infection in HIV co-infected patients failing a previous standard interferon based regimen. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:793-6
105. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009; 23:F1-7
106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexual transmission of hepatitis C virus among HIV-infected men who have sex with men—New York City, 2005-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:945-50
107. Matthews GV, Pham ST, Hellard M, et al. Patterns and characteristics of hepatitis C transmission clusters among HIV positive and HIV-negative individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2011; 52:803-11
108. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H, et al. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:775-83
109. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138:1338-1345
110. European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25:399-409
111. Grebely J, Matthews GV, Dore GJ. Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:265-74
112. Dorward J, Garrett N, Scott D, et al. Successful treatment of acute hepatitis C virus in HIV positive patients using the European AIDS Treatment Network guidelines for treatment duration. *J Clin Virol*. 2011 Sep 14. [Epub ahead of print]
113. Tan-Tam C, Frassetto L, Stock P. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2009; 11:190-204
114. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-2416
115. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-2428
116. Poordad F, McCone J, Bacon B, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206
117. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-1217
118. Seden K, Back D, Shoo S. New directly acting antivirals for hepatitis C: potential for interaction with antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1079-1085
119. Jiménez-Nácher I, Alvarez E, Morello J, et al. Approaches for understanding and predicting drug interactions in HIV-infected patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7:457-477
120. Sulkowski M, Dietrich D, Sherman K, et al. Interim analysis of a Phase 2a double-blind study of TVR in combination with pegIFN- α 2a and RBV in HIV/HCV co-infected patients. 18th CROI, Boston, MA 2011 [abstract 146LB]

TRATAMIENTO DE LA ASCITIS REFRACTARIA Y DE LA HIPONATREMIA DILUCIONAL

Vicente Arroyo

Servicio de Hepatología, Hospital Clinic, Barcelona

Patogenia de la ascitis y de la disfunción renal en la cirrosis

En su desarrollo intervienen dos tipos de trastornos: trastornos de la función renal e hipertensión portal y alteraciones hemodinámicas de la circulación general (disfunción cardiocirculatoria).

Trastornos de la función renal

El trastorno más característico y condición *sine qua non* para el desarrollo de ascitis es la retención de sodio. En animales de experimentación se ha demostrado que la retención de sodio precede a la aparición de ascitis. No obstante, la prueba más importante de la relevancia del papel de la retención de sodio en pacientes con cirrosis y ascitis consiste en que en la mayoría de las ocasiones la ascitis desaparece al reducir la cantidad de sodio en la dieta y aumentar la excreción renal de sodio mediante la administración de diuréticos. La retención renal de sodio se realiza simultáneamente con agua y este sodio y agua retenidos en el riñón se acumulan en la cavidad peritoneal junto con proteínas y otras sustancias en forma de ascitis.

La intensidad de la retención de sodio no es uniforme, sino que varía de unos pacientes a otros. Algunos enfermos tienen una excreción urinaria de sodio relativamente elevada, mientras que en otros dicha excreción es muy baja y puede llegar a ser incluso nula. Los pacientes con intensa retención de sodio requieren en general dosis más elevadas de diuréticos, presentan con mayor frecuencia una ascitis resistente al tratamiento diurético y tienen una supervivencia más corta en comparación con los pacientes con retención renal de sodio menos intensa.

El factor más importante responsable de la retención renal de sodio en la cirrosis es un aumento de la reabsorción tubular de este ión, puesto que ocurre en presencia de un filtrado glomerular normal o poco reducido. En los pacientes cirróticos con insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 40 ml/min), la intensidad de la retención de sodio suele ser mayor que en los pacientes sin insuficiencia renal puesto que además del aumento de reabsorción tubular de sodio existe una disminución de la cantidad de sodio filtrada.

La generación de agua libre en el riñón se efectúa en la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe cloro y sodio sin una reabsorción concomitante de agua. Esto genera un líquido tubular hipotónico que alcanza el túbulo distal y colector. El riñón está constantemente generando una orina hipotónica en la rama ascendente del asa de Henle. Si un individuo realiza una ingesta importante de agua, esta inhibe la secreción de hormona antidiurética, el túbulo distal y colector se vuelve impermeable al agua, y la hipotonicidad de la orina generada en el asa de Henle se mantiene, eliminándose una orina final con osmolaridad baja, inferior a la osmolaridad plasmática. Lo contrario sucede si existe un déficit de agua. La secreción de hormona antidiurética se activa, se absorbe agua en el túbulo distal y colector que está rodeado de un ambiente hipertónico (médula renal), y se elimina una orina concentrada. Este es el mecanismo a través del cual el riñón regula la excreción de agua libre y mantiene una osmolaridad extracelular estable. En la cirrosis hepática con ascitis, además de retención renal de sodio, suele existir también una alteración de intensidad variable de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos. La capacidad renal de excretar agua libre se explora midiendo el incremento del volumen urinario tras administrar una sobrecarga acuosa de 1500 ml en una hora (aclaramiento de agua libre). Algunos pacientes tienen una capacidad de excretar agua libre normal (aclaramiento de agua libre de aproximadamente 10 ml/min; en otros, la alteración de la capacidad de excreción de agua libre de solutos es moderadamente baja. Por último, en algunos pacientes el trastorno es tan intenso que son incapaces de eliminar el agua que ingieren de forma normal con la dieta y presentan hiponatremia e hiposmolaridad espontáneas. Este hiponatremia se denomina *dilucional o hipervolémica*, puesto que ocurre en el contexto de un aumento del corporal de sodio debido a la presencia de ascitis y/o edemas y es debido a una dilución por una retención desproporcionada de agua. Por estos motivos, la hiponatremia dilucional de la cirrosis debe tratarse mediante restricción acuosa o aumentando la capacidad renal de excretar agua libre. La administración de soluciones endovenosas con alto contenido en sodio no se recomienda puesto que sólo mejora de forma transitoria la hiponatremia y comporta un aumento de la cantidad de sodio retenida y de la formación de ascitis.

El tercer tipo de trastorno de la función renal que puede ocurrir en los pacientes con cirrosis y ascitis es una vasoconstricción renal que determina una reducción del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. La intensidad de dicha vasoconstricción oscila desde reducciones ligeras del filtrado glomerular que sólo se manifiestan por un aumento muy discreto de las cifras de BUN/urea y creatinina sérica, hasta reducciones muy intensas del filtrado glomerular (hasta niveles inferiores a 40 ml/min), situación que se denomina síndrome hepatorenal o insuficiencia renal funcional, que se produce en fases muy avanzadas de la enfermedad.

Hipertensión portal y disfunción cardiocirculatoria

La hipertensión portal es una condición indispensable para el desarrollo de ascitis en las enfermedades hepáticas. La hipertensión portal no sólo ocasiona un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en el territorio portal, sino que también produce cambios notables en la

circulación arterial esplácnica que consisten en una intensa vasodilatación arterial (probablemente por efecto de un aumento de la síntesis de óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras) que ocasiona un aumento del flujo sanguíneo al sistema portal.

La cirrosis hepática determina cambios importantes en la microcirculación hepática y esplácnica que desempeñan un papel determinante en la formación de ascitis. En condiciones normales, la microcirculación hepática se caracteriza por la existencia de sinusoides, capilares especializados con gran número de fenestraciones y sin membrana basal, lo que determina su elevada permeabilidad a sustancias de alto peso molecular. Como consecuencia, el intercambio de fluidos entre el sinusoide y el espacio intersticial hepático depende prácticamente sólo de cambios en la presión hidrostática, sin contribución alguna de la presión oncótica. Cualquier pequeño aumento de la presión sinusoidal se traduce en el paso del líquido rico en proteínas desde la luz del sinusoide al espacio intersticial. Existen dos mecanismos para regular el volumen de líquido intersticial hepático y evitar así un excesivo aumento de volumen y presión en el interior del hígado. En primer lugar, el exceso de líquido intersticial es drenado de forma muy eficaz por medio de los linfáticos hacia la circulación sistémica a través del conducto torácico. Cuando existe hipertensión portal, el flujo del conducto torácico puede llegar a ser incluso 20 veces superior al flujo normal, que es de aproximadamente 1 L/día. En segundo lugar, el exceso de líquido intersticial puede escapar directamente a la cavidad peritoneal a través de la superficie hepática y ocasionar la formación de ascitis. Este parece ser el origen de la ascitis en la hipertensión portal de origen postsinusoidal, tanto en modelos experimentales de bloqueo parcial de la vena cava inferior o de las venas suprahepáticas como en los pacientes con pericarditis constrictiva o síndrome de Budd-Chiari.

Los capilares espláncnicos, a diferencia de los sinusoides hepáticos, son muy poco permeables a las proteínas plasmáticas y, en condiciones normales, parecen disponer de un mecanismo de autorregulación de la presión capilar, de forma que variaciones de la presión portal son amortiguadas por cambios en el tono muscular de la vascularización precapilar y poscapilar.

La cirrosis determina cambios importantes en la microcirculación hepática y esplácnica que modifican el efecto de la hipertensión portal sobre la extravasación de líquido en ambos territorios. En primer lugar, en la cirrosis existe una capilarización de los sinusoides hepáticos que se caracteriza por una notable disminución del número de fenestraciones y un depósito de colágeno entre las células endoteliales y los hepatocitos. Esta transformación de los sinusoides hepáticos, además de dificultar el contacto entre la sangre y los hepatocitos, disminuye la importancia de la presión sinusoidal como factor clave de la dinámica de fluidos en el sinusoide y reduce la concentración de proteínas en la linfa hepática. En este sentido, es importante destacar que la concentración de proteínas en la ascitis que se desarrolla en la cirrosis suele ser inferior a la que se observa en enfermedades con hipertensión portal postsinusoidal. En segundo lugar, la vasodilatación arterial esplácnica presente en la cirrosis altera la capacidad de autorregulación de los capilares espláncnicos. Ello condiciona que un elevado flujo de sangre a alta presión alcance los capilares espláncnicos, un aumento de la presión hidrostática endocapilar y un aumento de la superficie de filtración. Todo ello favorece la trasudación de líquido del capilar al espacio intersticial y, presumiblemente, a la cavidad peritoneal. Ello explica el frecuente edema intersticial de las capas mucosas, muscular y serosa del intestino de los pacientes cirróticos. En resumen, pues, la ascitis en la cirrosis hepática procede probablemente tanto de la circulación hepática como de la esplácnica.

La hipertensión portal de la cirrosis determina también cambios relevantes en la circulación sistémica que inicialmente consiste en un estado circulatorio hiperdinámico caracterizado por un aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco y reducción de las resistencias vasculares sistémicas secundaria a la vasodilatación esplácnica. En estadios avanzados de la enfermedad el trastorno circulatorio es más complejo. Existe una activación de sistemas vasoconstrictores endógenos (sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático y hormona antidiurética) para mantener una presión arterial comprometida por una vasodilatación arterial esplácnica más intensa. Por otra parte, el aumento del gasto cardíaco observado en los estadios iniciales de la cirrosis, el cual constituye otro mecanismo importante para mantener la presión arterial, disminuye de una forma progresiva como consecuencia de una disfunción cardíaca (cardiomiopatía cirrótica) y en estadios muy avanzados puede llegar a valores infranormales. La fisiopatología de esta cardiomiopatía cirrótica es compleja. Existe una disfunción sistólica y diastólica, probablemente secundarias a hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica. Por otra parte la función cronotropa del corazón está muy comprometida y los pacientes no desarrollan taquicardia a pesar de una activación intensa del sistema nervioso simpático. Este trastorno hemodinámico sistémico desempeña un papel clave en la patogenia de la ascitis y de la disfunción renal en la cirrosis.

Fisiopatología de la ascitis y de los trastornos de la función renal en la cirrosis

Los trastornos de la función renal de la cirrosis son secundarios a alteraciones de sistemas neurohormonales endógenos. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, que estimula la reabsorción de sodio principalmente en el túbulo distal y colector, y el sistema nervioso simpático, que aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, están activados en la cirrosis con ascitis y, en particular, en el síndrome hepatorenal.

La concentración plasmática de hormona antidiurética se encuentra también elevada, no disminuye de una forma adecuada tras la administración de una sobrecarga acuosa, y desempeña un papel muy importante en la patogenia de la retención de agua libre de solutos y el desarrollo subsiguiente de hiponatremia dilucional.

La síntesis renal de prostaglandina E_2 y de prostaciclina (PGI_2) está elevada en la mayoría de los pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal y es muy baja en el síndrome hepatorenal (insuficiencia renal funcional de la cirrosis secundaria a una intensa vasoconstricción renal). Si se tiene en cuenta que las prostaglandinas son antagonistas del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y del sistema nervioso simpático y también del efecto tubular de la hormona antidiurética, es lógico suponer que el aumento de la producción renal de prostaglandinas en los pacientes sin insuficiencia renal es un mecanismo homeostático dirigido a mantener el flujo

sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción acuosa en sus límites normales. De hecho, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (que son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas) a pacientes cirróticos con ascitis produce insuficiencia renal e hiponatremia dilucional.

La teoría fisiopatológica que mejor explica la secuencia de hechos que ocurren en los pacientes cirróticos con ascitis es la denominada «teoría de la vasodilatación arterial». Según esta teoría, la hipertensión portal, por mecanismos relacionados con un aumento de la síntesis de sustancias vasodilatadoras a nivel de la circulación esplácnica, en especial óxido nítrico, produce una vasodilatación arterial esplácnica, que ocasiona una reducción del volumen arterial efectivo e hipotensión arterial. Esta vasodilatación arterial esplácnica progresa durante el curso de la enfermedad. Inicialmente, cuando la cirrosis hepática se mantiene compensada (no ascitis) la función circulatoria (presión arterial) se regula mediante episodios transitorios de retención renal de sodio y agua que determinan un aumento de la volemia, del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca. Este estado circulatorio se conoce con el nombre de circulación hiperdinámica de la cirrosis. Sin embargo, llega un momento que el gasto cardíaco no puede aumentar más. De hecho disminuye a lo largo de la enfermedad, en relación a una disfunción cardíaca. La homeostasis de la circulación sistémica (presión arterial), por tanto, ha de mantenerse a través de una activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos (sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático y hormona antidiurética), los cuales retornarían la presión arterial a sus límites normales o casi normales fundamentalmente por su acción vasoconstrictora.

Desde un punto de vista evolutivo, el curso de la cirrosis hepática puede subdividirse en dos fases que se diferencian en el grado de deterioro circulatorio. Inicialmente la enfermedad permanece asintomática durante un largo periodo de tiempo (más de 10 años). Es lo que se conoce con el nombre de cirrosis hepática compensada. Al comienzo de esta fase los pacientes tienen una excelente función hepática y presión portal normal o ligeramente elevada. Mas adelante, la fibrosis hepática progresa y los pacientes desarrollan hipertensión portal clara. En esta fase ya existe vasodilatación arterial esplácnica. Sin embargo la enfermedad continúa manteniéndose compensada. La homeostasis de la función circulatoria se produce sobre todo a expensas de la expansión del volumen circulante (aumento de la volemia y del gasto cardíaco), el cual, al rellenar el árbol vascular dilatado, suprime los estímulos que activan los sistemas vasoactivos endógenos y normalizaría el metabolismo renal de sodio y agua. En esta fase existe por tanto hipertensión portal moderada, volumen plasmático e índice cardíaco altos, resistencias periféricas disminuidas, concentraciones plasmáticas de renina y noradrenalina normales y capacidad renal de excretar sodio también normal. Sin embargo, a medida que la enfermedad hepática avanza y la hipertensión portal se hace más acusada, estos mecanismos compensadores no son capaces de normalizar la función circulatoria. En primer lugar la vasodilatación esplácnica es cada vez más importante, produciéndose ascitis y este hecho impide una expansión adecuada de la volemia. Por otra parte, el deterioro progresivo de la función cardíaca contribuye a la disfunción circulatoria. En estos pacientes, por tanto, los sistemas vasoconstrictores han de permanecer activados para mantener la presión arterial, perpetuando así la retención renal de sodio y agua y la formación de ascitis (cirrosis hepática descompensada).

Una vez la enfermedad se ha descompensada, la probabilidad de supervivencia es corta (50% a los 3 años. No obstante, la cirrosis hepática descompensada se puede subdividir en cuatro grandes periodos evolutivos. En el periodo inicial (Fase 1) los pacientes presentan una disfunción cardiocirculatoria moderada, activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático normal o ligeramente alta, retención moderada de sodio y fácil respuesta al tratamiento diurético (ver después). La incidencia de complicaciones es baja y la probabilidad de supervivencia a los 6 meses relativamente alta. En fases más avanzadas, cuando el trastorno circulatorio es mas intenso, la activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático nervioso es evidente. En esta fase 2, la retención renal de sodio es intensa y los pacientes necesitan dosis altas de diuréticos para mantenerse sin ascitis. La incidencia de complicaciones, especialmente de infecciones, es alta y los pacientes tienen una probabilidad de supervivencia mas baja. Cuando la disfunción circulatoria ya es muy intensa, además de activarse los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático que producen retención renal de sodio, se estimula la secreción de hormona antidiurética, retención de agua libre e hiponatremia dilucional (Fase 3). El filtrado glomerular en los pacientes cirróticos con hiponatremia es inferior a los pacientes con concentración plasmática de sodio normal o discretamente bajos y ello determina una respuesta a los diuréticos disminuida. La probabilidad de sobrevida de los pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia dilucional es baja debido a su predisposición a desarrollar complicaciones, especialmente encefalopatía hepática, infecciones bacterianas y síndrome hepatorenal tipo 1. La hipertensión portal en estos pacientes es alta y están por tanto predispuestos a desarrollar hemorragia por varices. Finalmente, en la fase mas extrema de la enfermedad (Fase 4) la disfunción circulatoria y la activación de los sistemas vasoconstrictores son tan marcadas que determinan una vasoconstricción intensa de las arterias renales, y de otros territorios vasculares extrahepáticos (músculo y piel, cerebro). La vasoconstricción renal conduce a un descenso de la perfusión renal y del filtrado glomerular (síndrome hepatorenal tipo 2). La incidencia de complicaciones en estos pacientes es muy alta y la probabilidad de sobrevida muy corta. Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2 responden mal a los diuréticos y presentan ascitis refractaria (ver mas adelante).

Tratamiento de la ascitis refractaria

Aspectos generales

El objetivo del tratamiento de la ascitis y/o edema en la cirrosis consiste en reducir las molestias del paciente ocasionadas por la distensión abdominal y el edema de las extremidades inferiores. Además, la disminución de la cantidad de líquido peritoneal reduce el

riesgo de complicaciones relacionadas, como las hernias de la pared abdominal. Las medidas terapéuticas de estos pacientes, por tanto, deben orientarse a reducir la cantidad de ascitis y edema y a prevenir su reacumulación tras el tratamiento. A continuación se exponen las medidas terapéuticas más utilizadas en el tratamiento de la ascitis en la cirrosis hepática.

La *restricción de sodio* en la dieta es importante puesto que la cantidad de fluido retenido depende del balance entre el sodio ingerido y el excretado en la orina; si el primero es superior al segundo, los pacientes acumulan ascitis y/o edema; por el contrario, si la excreción de sodio es superior a la ingesta, la ascitis y/o edema disminuyen. Dado que el sodio es retenido isoosmóticamente en el riñón, un balance positivo (ingesta de sodio menos excreción de sodio) de 130-140 mEq de sodio representa un aumento de un litro de líquido extracelular y, por ende, un aumento de 1 kg de peso corporal. La reducción del contenido de sodio en la dieta a 80 mEq/día (lo cual se consigue no añadiendo sal a la comida y evitando los alimentos ricos en sodio; una dieta habitual contiene entre 150 y 350 mEq/día de sodio) es suficiente para conseguir un balance negativo de sodio con la consiguiente disminución de la ascitis y edema en los pacientes con retención de sodio poco importante (5%-20% de los pacientes cirróticos con ascitis). En los pacientes con retención marcada de sodio, esta restricción dietética no es suficiente por sí sola, pero reduce la cantidad del líquido acumulado. Estos pacientes necesitarían, teóricamente, una mayor restricción de sodio. Sin embargo, las dietas con intensa restricción de sodio son de muy difícil cumplimiento y además pueden empeorar el estado nutricional de los pacientes.

La *paracentesis terapéutica* asociada a la expansión del volumen plasmático constituye en la actualidad el método de elección para el tratamiento de los pacientes con ascitis de gran volumen. Se trata de un método más rápido y eficaz que los diuréticos para la eliminación de la ascitis y produce un menor número de complicaciones. Además, reduce el coste global del tratamiento, puesto que los pacientes no requieren hospitalizaciones prolongadas y pueden ser tratados de forma ambulatoria. La paracentesis terapéutica debe ser realizada en condiciones de estricta esterilidad en la fosa ilíaca izquierda, utilizando agujas diseñadas especialmente y con ayuda de un aspirador, lo que permite la evacuación rápida de la ascitis; debe realizarse junto con expansión del volumen plasmático para prevenir efectos adversos sobre la función circulatoria, consistentes en una reducción del volumen arterial efectivo y activación de los sistemas vasoconstrictores. Una vez desarrollada, esta alteración circulatoria no es reversible espontáneamente y tiene un efecto negativo sobre la evolución de la enfermedad, puesto que comporta un deterioro de la función renal, peor respuesta al tratamiento diurético y, en especial, una disminución de la supervivencia a largo plazo. La causa de dicha alteración circulatoria no parece ser debida a hipovolemia real, sino a una acentuación de la vasodilatación arterial que ocasionaría una disminución del volumen arterial efectivo, ya de por sí reducido en los pacientes con ascitis. El único método que hasta ahora se ha mostrado eficaz para prevenir la disfunción circulatoria tras la paracentesis terapéutica es la administración de expansores plasmáticos. La albúmina es más eficaz que los expansores sintéticos, como el dextrano-70 o el hidroxietil-almidón. En los pacientes tratados con albúmina el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis es muy bajo e independiente del volumen de ascitis extraído. Por el contrario, en aquellos tratados con expansores sintéticos el riesgo aumenta de forma proporcional al volumen de ascitis extraído. Cuando se extraen menos de 5 L de ascitis, la albúmina y los expansores sintéticos son igualmente eficaces. Sin embargo, la albúmina, a dosis de 8 g/L de ascitis extraída, es el expansor de elección cuando se extraen más de 5 L. La mitad de la dosis de albúmina se administra inmediatamente después de la paracentesis y la otra mitad 2-4 h más tarde.

Las complicaciones locales de la paracentesis terapéutica son poco frecuentes cuando se utiliza una técnica adecuada. En algunos pacientes, en particular en los que se realiza una paracentesis parcial o los que presentan edema de pared abdominal, puede producirse salida de líquido ascítico por el punto de punción o edema subcutáneo. Esta complicación puede evitarse realizando una paracentesis total, es decir, extrayendo la máxima cantidad de líquido ascítico posible, en lugar de realizar paracentesis parciales, y recomendando a los pacientes que permanezcan en cama recostados sobre el lado derecho durante un mínimo de 2 h tras la paracentesis. La hemorragia por el punto de punción o el hematoma de pared abdominal son complicaciones poco frecuentes (menos del 2% de los casos) y en general autolimitadas. No obstante, en pacientes con alteración muy marcada de la coagulación (tiempo de protrombina inferior al 40% y recuento de plaquetas menor de $40 \times 10^9/L$) la incidencia puede ser mayor, por lo que debe valorarse el riesgo/beneficio en cada caso.

Los *diuréticos* aumentan la excreción renal de sodio al reducir su reabsorción en el túbulo renal, por lo que facilitan la obtención de un balance negativo de sodio y la consiguiente reducción en la ascitis y los edemas. Los diuréticos utilizados más comúnmente son los antagonistas de la aldosterona, en especial la espironolactona, que inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical. Se administra con frecuencia en combinación con diuréticos de asa, en especial furosemida, que actúan inhibiendo el cotransportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ en el asa de Henle. La respuesta al tratamiento debe evaluarse de forma regular mediante la determinación del peso corporal, el volumen urinario y la excreción de sodio. En pacientes no hospitalizados, el control periódico del peso suele ser suficiente para valorar la respuesta. Cuando los diuréticos se administran para eliminar la ascitis, el objetivo del tratamiento es conseguir una pérdida de peso entre 300-500 g/día, si no hay edemas periféricos, y 800-1000 g/día, en caso de que estén presentes. Pérdidas mayores de peso tienen el riesgo de producir una disminución del volumen intravascular e insuficiencia renal prerrenal. La administración de diuréticos de asa de forma aislada y la falta de cumplimiento de la dieta hiposódica son causas frecuentes de ausencia de respuesta al tratamiento diurético en la práctica clínica. Esta última situación debe sospecharse cuando el peso y la ascitis no disminuyen a pesar de que la excreción de sodio es superior a la cantidad de sodio prescrita con la dieta. Cuando la ascitis ha disminuido de forma marcada, debe reducirse la dosis de diuréticos hasta conseguir un balance neutro de sodio. Las complicaciones del tratamiento diurético son frecuentes e incluyen insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hiponatremia, alteraciones del potasio, ginecomastia y calambres musculares. El tipo clásico de insuficiencia renal inducida por diuréticos es debido a una reducción del volumen intravascular y suele ocurrir en los pacientes que presentan una respuesta muy positiva al tratamiento con una intensa pérdida de peso. La función renal mejora rápidamente tras la supresión del tratamiento diurético. Por otro lado, algunos pacientes tratados con diuréticos pueden desarrollar también insuficiencia

renal moderada o empeoramiento de una insuficiencia renal preexistente en ausencia de un balance negativo de sodio.

En la actualidad, las indicaciones del tratamiento diurético en la cirrosis son las siguientes: 1) ascitis de escaso volumen no susceptible de paracentesis terapéutica; 2) ascitis de gran volumen que no puede ser eliminada completamente por paracentesis debido a adherencias intraperitoneales, o edema de pared abdominal, por ejemplo; 3) prevención de la reaccumulación de ascitis tras la paracentesis terapéutica, y 4) pacientes con edemas sin ascitis.

La *derivación portosistémica percutánea intrahepática* (DPPI o también conocida como TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) es un método terapéutico con el que se consigue reducir la presión portal por medio de la colocación por vía transyugular de una prótesis intrahepática entre la vena porta y una vena suprahepática. La DPPI mejora la excreción de sodio y facilita la respuesta al tratamiento diurético en los pacientes con ascitis refractaria. La DPPI constituye un método muy eficaz para tratar la ascitis refractaria. Los problemas de la DPPI son la obstrucción o disfunción de la prótesis, el desarrollo de encefalopatía, empeoramiento de la función hepática debido a la disminución de la perfusión hepática y su elevado coste económico.

El *trasplante hepático* debe ser considerado como un tratamiento potencial para los pacientes con cirrosis y ascitis puesto que su probabilidad de supervivencia a largo plazo es muy inferior a la que presentan los pacientes con cirrosis tratados con trasplante hepático (20% frente a 70% a los 5 años, respectivamente). No obstante, dado que la evolución de los pacientes con ascitis es muy variable, no todos deben ser considerados candidatos a trasplante.

Guía práctica de tratamiento

Los pacientes con cirrosis y ascitis pueden clasificarse en tres patrones clínicos según la intensidad de la ascitis y la gravedad de los trastornos de función renal.

Patrón A: ascitis ligera o moderada

Corresponde en general a los pacientes con retención de sodio moderada, sin alteración de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos y con perfusión renal normal. En consecuencia, la excreción de sodio es baja en relación a la ingesta pero no está muy reducida y las concentraciones séricas de sodio y creatinina son normales. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria (excepto si presentan otro tipo de complicaciones de su enfermedad hepática que requiera ingreso hospitalario) con restricción moderada de sodio en la dieta (aproximadamente 80 mEq/día) y dosis bajas-moderadas de espironolactona (25-200 mg/día). Los diuréticos de asa no están indicados en estos pacientes puesto que existe el riesgo de producir una natriuresis excesiva que cause un balance negativo de sodio demasiado intenso, hipovolemia e insuficiencia renal. Su utilización debe restringirse a los pacientes que presenten edemas periféricos importantes. Una vez la ascitis y los edemas han disminuido o desaparecido, la dosis de diuréticos debe reducirse aproximadamente a la mitad como dosis de mantenimiento para evitar la recidiva. Sólo una minoría de los pacientes con este patrón de ascitis no responde al tratamiento diurético. La principal causa de falta de respuesta al tratamiento es el incumplimiento de la dieta hiposódica y/o del tratamiento diurético.

Patrón B: ascitis de gran volumen

Este patrón clínico corresponde en general a pacientes con una retención de sodio intensa (excreción de sodio inferior a 10 mEq/L), con frecuencia asociada a una alteración de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos (este trastorno puede no ser detectable en la práctica clínica a menos que se determine la excreción de agua tras sobrecarga acuosa). En un pequeño porcentaje de casos dicha alteración es intensa y ocasiona una disminución de los niveles séricos de sodio que pueden llegar a cumplir el criterio de hiponatremia dilucional (sodio sérico inferior a 130 mEq/L). La mayoría de los pacientes tiene una perfusión renal normal o moderadamente reducida, por lo que la concentración sérica de creatinina es normal o sólo ligeramente aumentada.

El tratamiento de elección en estos pacientes es la paracentesis total (extracción de toda la ascitis en una única paracentesis) asociada a la administración de albúmina por vía endovenosa (8 g/L). Tras la paracentesis, debe iniciarse tratamiento diurético con el objetivo de aumentar la excreción de sodio y prevenir la reaccumulación de ascitis. Debido a la intensa retención de sodio que presentan estos pacientes, las dosis iniciales de diuréticos deben ser moderadamente altas (espironolactona 100-200 mg/día y furosemida 40 mg/día), para adaptarlas posteriormente de forma individual de acuerdo a la respuesta natriurética obtenida.

Patrón C: ascitis refractaria

La mayoría de pacientes con ascitis refractaria presenta una retención de sodio muy intensa y una alteración muy importante de la capacidad renal de excretar agua libre, que origina hiponatremia dilucional en muchos casos. Además, es muy frecuente que exista una reducción muy marcada del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, que ocasiona un aumento de la creatinina sérica. Un tercio de los pacientes con ascitis refractaria presenta un síndrome hepatorenal tipo 2. La principal diferencia entre los pacientes del patrón B y el C es que en los primeros la excreción de sodio puede ser aumentada farmacológicamente mediante la administración de diuréticos, mientras que los segundos no responden al tratamiento diurético o presentan efectos secundarios que impiden la utilización de una dosis eficaz.

El método de elección para estos pacientes es la paracentesis terapéutica con administración de albúmina. Dado el carácter recidivante de la ascitis, los pacientes deben ser tratados con paracentesis repetidas en régimen de hospital de día. La dieta hiposódica estricta es importante para minimizar en lo posible el balance positivo de sodio y retrasar la reaparición de la ascitis. Los diuréticos pueden mantenerse si se comprueba que tienen un efecto significativo sobre la excreción de sodio (sodio urinario ≥ 30 mEq/día) y no inducen complicaciones. En aquellos pacientes que intoleran hospitalizaciones repetidas para paracentesis o en los que este tratamiento este contraindicado la ascitis refractaria puede ser controlada mediante la inserción de una DPPI. Al reducir la presión portal, mejora la disfunción circulatoria y renal y la respuesta a los diuréticos. Algunos pacientes tratados mediante este procedimiento pueden incluso mantenerse sin ascitis con dieta normosódica y sin diuréticos. El problema más frecuente es un aumento en la probabilidad de desarrollar episodios de encefalopatía hepática.

Tratamiento de la Hiponatremia dilucional

La hiponatremia dilucional o hipervolémica se define como una reducción de la concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/L en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular por la presencia de ascitis y/o edemas. Los pacientes que presentan una concentración de sodio entre 130 y 135 mEq/L no se incluyen en la definición, pero su concentración sérica de sodio es inferior a la normal y tienen un elevado riesgo de desarrollo de hiponatremia dilucional. La hiponatremia dilucional debe distinguirse de la hiponatremia real o hipovolémica que se caracteriza por disminución de la concentración sérica de sodio en el contexto de signos de deshidratación, ausencia de ascitis y edemas e insuficiencia renal por hipovolemia. Este tipo de hiponatremia suele ocurrir en el contexto de administración de dosis demasiado elevadas de diuréticos que producen un balance muy negativo de sodio y se corrige interrumpiendo el tratamiento diurético y administrando sodio sea por vía oral o endovenosa.

La hiponatremia dilucional es frecuente en los pacientes con cirrosis y ascitis y en su patogenia interviene, entre otros factores, un aumento de la secreción de hormona antidiurética debido a la reducción del volumen arterial efectivo que presentan los pacientes con cirrosis avanzada. Los niveles elevados de hormona antidiurética determinan un aumento de la reabsorción de agua libre de solutos a través de la estimulación de los receptores V2 situados en el polo luminal de las células de túbulo colector renal. El efecto de la hormona antidiurética determina que los pacientes presenten una retención de agua en proporción superior a la que retendrían si el agua sólo se retuviera isotónicamente en relación al sodio, lo cual condiciona una disminución de la concentración de sodio en plasma por efecto dilucional a pesar de la existencia de un aumento importante de la cantidad de sodio del organismo. La hiponatremia dilucional puede aparecer espontáneamente, pero en muchas ocasiones está relacionada con la administración de diuréticos, infecciones bacterianas, hemorragia digestiva o administración de fluidos hipotónicos en una cantidad superior a la capacidad de un determinado paciente para excretar agua libre de solutos.

En pacientes con hiponatremia dilucional debida a enfermedades distintas de la cirrosis hepática, la hiponatremia suele cursar con alteraciones neurológicas de intensidad variable, que pueden llegar a la muerte del paciente por edema cerebral y están relacionadas con la hipoosmolaridad plasmática y el subsiguiente paso de líquido del espacio extracelular al intracelular. En pacientes con cirrosis hepática la hiponatremia se desarrolla en general de forma lenta, lo que determina que el cerebro pueda adaptarse a la nueva situación, de forma que raramente se observan casos de pacientes con síntomas neurológicos agudos relacionados con la hiponatremia. En cambio, estudios recientes sugieren que la hiponatremia predispone al desarrollo de encefalopatía hepática. Además, la concentración sérica de sodio es un buen marcador del pronóstico en la cirrosis hepática, de forma que los pacientes con hiponatremia tienen una mortalidad más elevada en comparación con los pacientes sin hiponatremia. Por último, en pacientes candidatos a trasplante hepático la hiponatremia comporta un aumento de la morbilidad postrasplante. Por tanto, es importante evitar la hiponatremia dilucional en la medida de lo posible.

En la actualidad no existe ningún tratamiento disponible eficaz para el tratamiento de la hiponatremia dilucional. Los pacientes deben realizar una restricción de la ingesta de líquido a 1000-1500 mL/día. Esta medida es poco eficaz para tratar la hiponatremia, pero puede evitar el progresivo descenso de la concentración sérica de sodio. En la actualidad se está evaluando en estudios clínicos la eficacia de una nueva familia de fármacos, denominados acuareéticos o vaptanes, que actúan antagonizando selectivamente los receptores V2 de la hormona antidiurética. En sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con cirrosis hepática y ascitis la administración de vaptanes produce un aumento dosis dependiente del volumen urinario con disminución de la osmolaridad urinaria debido a un aumento en la excreción de agua libre de solutos. En pacientes cirróticos existen estudios a corto y largo plazo. En estudios a corto plazo la poliuria hipoosmótica inducida por los vaptanes se asocia a una corrección de la hiponatremia (serum sodium >135 mEq/l) en pocos días en aproximadamente un 50% de pacientes cirróticos con ascitis y un aumento significativo de la concentración plasmática de sodio (>5 mEq/l) en un 80% de casos. Existen pacientes con hiponatremia refractaria a los vaptanes. En el único tratamiento publicado hasta la actualidad en pacientes cirróticos tratados a largo plazo (1 año) se ha demostrado que la corrección de la hiponatremia que se consigue en los primeros días de tratamiento se mantiene durante el seguimiento. Uno de los efectos secundarios más característicos del tratamiento con vaptanes es la sed. Si se restringe la ingesta de agua los pacientes pueden desarrollar deshidratación e hipernatremia. No es por tanto recomendable la restricción de la ingesta de agua y debe administrarse con precaución en los pacientes con encefalopatía hepática. Complicaciones neurológicas como la mielinolisis pontica puede evitarse suspendiendo la medicación cuando la concentración plasmática de sodio aumenta por encima de 8 mEq/l. El Tolvaptan está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la hiponatremia grave en pacientes con cirrosis, insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. En Europa solo está aprobado para este último síndrome. La investigación sobre el Satavaptan, otro antagonista

V2 que se ha demostrado eficaz en la corrección de la hiponatremia en la cirrosis con ascitis, ha sido interrumpida debido a asociarse a una mortalidad mas alta en un estudio aleatorizado realizado para demostrar su efecto en el control a largo plazo de la ascitis.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ARROYO V, GINÈS P, GERBESA A, DUDLEY FJ, GENTILINI P, LEFFI G. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
- GINÈS P, ARROYO V, RODÉS J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827.
- GINÈS P, CÁRDENASA, ARROYO V, RODÉS J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654.
- MARTIN PY, GINÈS P, SCHRIER RW. Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-541.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417
- Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002-1010
- Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Ginès P Satavaptan for the management of ascites. *Gut* 2011 Aug (Epub ahead of print)
- Arroyo V, Fernandez J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011, 7. 517-526.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypotheis. A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.

SÍNDROME HEPATORENAL: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO.

*Elsa Solà y Pere Ginès**

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Algunos de los estudios descritos en este artículo fueron financiados mediante becas del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI080126 y EC/90077). El CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

El síndrome hepatorenal (SHR) es una complicación frecuente y grave de la cirrosis hepática avanzada, con una prevalencia del 49% en los pacientes cirróticos hospitalizados con insuficiencia renal (38% asociado a infecciones y 11% sin infecciones asociadas) (1).

El SHR se caracteriza por una insuficiencia renal de tipo funcional secundaria a vasoconstricción renal, en ausencia de alteraciones estructurales renales (2). El SHR se asocia a un mal pronóstico a corto plazo y a un aumento de la morbilidad después del trasplante hepático (1,3,4).

Definición

La definición más reciente propuesta por el Club Internacional de Ascitis indica que “el SHR es un síndrome potencialmente reversible que aparece en pacientes con cirrosis y ascitis, caracterizado por una alteración de la función renal. Una intensa vasoconstricción renal conduce a la reducción del filtrado glomerular. El SHR puede aparecer de manera espontánea o bien ser desencadenado por un evento precipitante”. Esta definición fue inicialmente propuesta en 1999 (2) y posteriormente modificada en 2007 (5). En la definición inicial la existencia de una infección bacteriana excluía el diagnóstico de SHR. No obstante, en la definición actual, se puede diagnosticar el SHR en el contexto de una infección bacteriana, excepto en pacientes con shock séptico.

Fisiopatología

La fisiopatología del SHR se basa en una intensa vasoconstricción de la circulación arteriolar intrarrenal que conduce a una disminución del flujo sanguíneo renal y, en consecuencia, del filtrado glomerular (2,6-8). Los pacientes con cirrosis hepática y ascitis presentan una importante disfunción circulatoria, caracterizada por una marcada vasodilatación arterial esplácnica que conduce a una reducción del volumen arterial efectivo. Como respuesta homeostática a esta hipovolemia efectiva se produce una activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, en particular el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, que conducen a la vasoconstricción renal (2,6-8) (Figura 1).

Asimismo, varios estudios han demostrado que el gasto cardíaco está reducido en los pacientes con SHR (9-12). Esta reducción puede contribuir al descenso del volumen arterial efectivo que presentan estos pacientes y, en consecuencia, a la vasoconstricción renal.

Esta naturaleza funcional del SHR se ha demostrado de forma concluyente, por la ausencia de alteraciones morfológicas en la histología renal (13), la mejoría o normalización de la función renal después del trasplante hepático (14) y la reversibilidad del SHR mediante tratamiento farmacológico con vasoconstrictores y albúmina (7,15,16).

Factores precipitantes

En algunos pacientes el SHR aparece sin ningún factor desencadenante aparente, mientras que en otros aparece en clara relación cronológica con una infección bacteriana, especialmente la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (2,5,17,18). Aproximadamente un 30% de los pacientes con PBE desarrollan un SHR. La administración de albúmina intravenosa asociada al tratamiento antibiótico de la PBE reduce el riesgo de desarrollar SHR y aumenta la supervivencia (19).

En los pacientes con cirrosis hepática y ascitis existen diversos factores predictivos asociados a un riesgo aumentado de desarrollo de SHR (5,10,12). La mayoría de estos factores están relacionados con la función renal y circulatoria, incluyendo la retención intensa de sodio, la hiponatremia dilucional espontánea, la presión arterial media baja (<80mmHg) y el gasto cardíaco reducido.

Diagnóstico

El diagnóstico de SHR se realiza mediante una serie de criterios diagnósticos que se basan en la exclusión de otras causas de insuficiencia renal, puesto que no existen hallazgos analíticos específicos del SHR (tabla 1) (5). Los pacientes con cirrosis hepática avanzada pueden presentar insuficiencia renal de otras etiologías, como insuficiencia renal prerrenal secundaria a hipovolemia, insuficiencia renal secundaria a nefrotoxicidad por fármacos, necrosis tubular aguda o nefropatía orgánica. Por este motivo, para realizar el diagnóstico de SHR es imprescindible descartar otras causas de insuficiencia renal.

Clásicamente se diferencian dos tipos de SHR:

- SHR tipo 1: se trata de una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva. Se diagnostica ante un aumento de la creatinina sérica superior al 100% respecto al valor basal, hasta un valor final superior a 2,5 mg/dL (221 µmol/L). Frecuentemente se produce sin una causa desencadenante evidente, aunque se puede producir en el contexto de una infección bacteriana o de una hepatitis alcohólica grave.
- SHR tipo 2: se define como una insuficiencia renal moderada y estable, con un aumento de la creatinina sérica entre 1,5 y 2,5 mg/dL. Típicamente, se asocia a ascitis refractaria. No obstante, estos pacientes pueden desarrollar un SHR tipo 1, espontáneamente o bien en el contexto de una infección.

Diagnóstico diferencial

Como se ha mencionado anteriormente, no existen hallazgos clínicos ni analíticos específicos para el diagnóstico del SHR, por lo que éste es un diagnóstico de exclusión. La figura 2 muestra un algoritmo para el diagnóstico del SHR.

Ante un paciente con cirrosis hepática e insuficiencia renal se deben descartar situaciones de hipovolemia, que conducen a una insuficiencia renal prerrenal secundaria a una reducción del volumen intravascular y a una disminución secundaria del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Los pacientes con cirrosis están particularmente expuestos a situaciones que pueden producir una depleción del volumen intravascular, como una hemorragia digestiva, tratamiento diurético excesivo o pérdidas digestivas inducidas por el tratamiento laxante (20,21). En caso que la reducción del flujo sanguíneo renal sea importante y persistente, se puede desencadenar una necrosis tubular aguda (NTA), como es el caso del shock séptico o hipovolémico. En los pacientes con cirrosis hepática, la administración de algunos fármacos puede inducir insuficiencia renal por nefrotoxicidad. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son una causa relativamente común de insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis y ascitis (1,22). Los AINES producen una insuficiencia renal aguda de tipo funcional y generalmente reversible, secundaria a una reducción de la perfusión renal y de la excreción de sodio, por la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal en relación con AINES son los pacientes con cirrosis hepática y retención intensa de sodio, ya que su función renal es extremadamente dependiente de la síntesis renal de prostaglandinas. No obstante, todos los pacientes con ascitis pueden desarrollar insuficiencia renal, y por tanto, la administración de AINES está contraindicada en la cirrosis hepática.

En pacientes hospitalizados con insuficiencia renal, la administración de AINES supone el 7% de los casos de insuficiencia renal (1). Por tanto, siempre se debe descartar el tratamiento con estos fármacos antes de realizar el diagnóstico de SHR.

Los pacientes con cirrosis también tienen un riesgo elevado de presentar NTA en contexto de tratamiento con aminoglucósidos. En este contexto, ante el riesgo elevado de insuficiencia renal y la existencia de otros antibióticos efectivos, se debe evitar la administración de antibióticos aminoglucósidos en los pacientes con cirrosis (23).

Otros fármacos que pueden producir insuficiencia renal son aquellos que inducen hipotensión arterial, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de la angiotensina II, los bloqueantes α 1-adrenérgicos o los betabloqueantes (especialmente en pacientes con insuficiencia hepática avanzada) (24,25). Es importante tener en cuenta que la utilización de tenofovir para el tratamiento del virus de la hepatitis B también se ha asociado a nefrotoxicidad (26,27).

Por otra parte, la administración de contrastes yodados a pacientes con ascitis, sin insuficiencia renal, no parece que esté asociado con un riesgo elevado de nefrotoxicidad. No obstante, no existen datos suficientes en pacientes con deterioro de la función renal (28,29).

Finalmente, los pacientes con cirrosis también pueden presentar insuficiencia renal orgánica. Los pacientes con cirrosis por virus B, C o alcohólica pueden presentar insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis, y los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen una incidencia elevada de insuficiencia renal crónica (20,30). En caso de nefropatía orgánica, la presencia de hematuria y/o proteinuria es prácticamente constante y supone la clave para el diagnóstico. En casos seleccionados, en los que no existe contraindicación, este diagnóstico se puede confirmar mediante biopsia renal (31).

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con SHR tipo 1 requieren hospitalización y deben ser monitorizados de forma estricta y tratados preferentemente en una unidad de cuidados intensivos (7,32). Una vez diagnosticado, el tratamiento del SHR tipo 1 se debe empezar cuanto antes para evitar la progresión de la insuficiencia renal. Se debe realizar una monitorización estricta de las constantes vitales, de la función hepática y renal y diagnosticar de forma precoz otras complicaciones de la cirrosis que puedan aparecer de manera intercurrente. Se debe realizar un diagnóstico precoz de posibles infecciones asociadas, para no demorar el inicio del tratamiento antibiótico empírico en caso necesario. Los pacientes que no presentan signos de infección, deben seguir con tratamiento antibiótico profiláctico si previamente estaba indicado (32).

Debe monitorizarse la presión venosa central para optimizar el balance de fluidos. Se debe evitar la administración excesiva de fluidos para evitar la sobrecarga de volumen y el desarrollo o empeoramiento de la hiponatremia dilucional. Asimismo, se debe suspender el tratamiento diurético. Por tanto, en este contexto, el tratamiento de la ascitis de gran volumen y la ascitis refractaria se deberá realizar mediante paracentesis evacuadora asociada a la administración de albúmina intravenosa (8 g/L de líquido ascítico) (32). La única situación en que está indicada la administración de diuréticos de asa es en caso de hipervolemia, en que la furosemida endovenosa puede ser eficaz para mejorar la función cardiovascular.

Tratamiento farmacológico

En base a su fisiopatología, el tratamiento de elección para el SHR son los fármacos vasoconstrictores asociados a albúmina (15,16,33-35). Entre los diferentes vasoconstrictores, el fármaco más extensamente utilizado es la terlipresina, un análogo de la vasopresina con un potente efecto vasoconstrictor, especialmente en la circulación esplácnica. Varios estudios han demostrado que este tratamiento es eficaz en el 40-50% de los casos (15,16). Aunque no existen estudios que hayan investigado la dosis de terlipresina con mejor perfil de eficacia y seguridad, se recomienda iniciar el fármaco a una dosis de 1 mg/4-6h. Si la creatinina sérica no ha disminuido un mínimo de un 25% después de 3 días de tratamiento, la dosis se debe aumentar a 2 mg/4-6h. El objetivo del tratamiento es reducir la creatinina sérica a un valor inferior a 1,5 mg/dL (133 μmol/L) (respuesta completa). En pacientes con una respuesta parcial (la creatinina sérica no desciende hasta un valor <1,5 mg/dL) o en aquellos en los que no se produce una reducción en los valores de creatinina sérica, el tratamiento se debe suspender como máximo a los 14 días (32). En todos los casos, la terlipresina se debe administrar asociada a expansión plasmática con albúmina intravenosa, a dosis de 1g/kg de peso el primer día de tratamiento, seguido de 20-40g/d (32). La figura 3 muestra el algoritmo de tratamiento del SHR tipo 1.

Los factores predictivos de respuesta al tratamiento son una bilirrubina sérica inferior a 10 mg/dL al inicio del tratamiento y un aumento de presión arterial media de 5 mmHg al tercer día (36). La recidiva de la insuficiencia renal al suspender el tratamiento es relativamente infrecuente, de aproximadamente un 10%. No obstante, la readministración del tratamiento con terlipresina y albúmina es efectiva en estos casos. Un metanálisis reciente de los estudios randomizados utilizando terlipresina y otros vasoconstrictores para el tratamiento del SHR ha mostrado que el tratamiento con terlipresina se asocia a un aumento de la supervivencia a corto plazo (33).

Los pacientes en tratamiento con terlipresina deben ser controlados de forma estricta para detectar de forma precoz la aparición de efectos secundarios. Debido a la potente acción vasoconstrictora del fármaco, los efectos secundarios más frecuentes son las complicaciones isquémicas y cardiovasculares que ocurren aproximadamente en un 12% de los casos (7,15,16). La terlipresina se considera contraindicada en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Hasta el momento no se dispone de información suficiente sobre la eficacia de tratamientos alternativos a la terlipresina para el tratamiento del SHR, como la noradrenalina o la midodrina, ambas asociadas a albúmina (37-39).

Existen pocos datos sobre la administración de vasoconstrictores y albúmina en el SHR tipo 2. Resultados de estudios no controlados sugieren que el tratamiento puede ser efectivo. En dos estudios controlados, los pacientes con SHR tipo 2 tratados con terlipresina y albúmina respondieron entre el 67% y el 88%. No obstante, los estudios publicados hasta el momento incluyen un número muy limitado de pacientes, por lo que son necesarias investigaciones más amplias para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con terlipresina y albúmina en el SHR tipo 2 (16,40).

Derivación porto-sistémica transyugular intrahepática (TIPS)

Algunos estudios no controlados han demostrado que el TIPS mejora la función renal en pacientes con SHR, pero más lentamente que utilizando tratamiento con vasoconstrictores y albúmina. La recidiva del SHR es poco común, si bien el desarrollo de encefalopatía hepática es una complicación frecuente. La mayoría de estos estudios excluyeron a los pacientes con cirrosis hepática avanzada (Child-Pugh ≥ 12 , bilirrubina sérica >5 mg/dL o historia de encefalopatía hepática), por tanto, excluyeron un gran número de pacientes con SHR tipo 1 (41,42). En este sentido, la aplicabilidad del TIPS es muy baja en pacientes con SHR tipo 1, teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes presentan insuficiencia hepática avanzada. En resumen, no hay información suficiente para recomendar la utilización del TIPS para el tratamiento del SHR hasta disponer de nuevos estudios.

Terapia de sustitución renal

La terapia de sustitución renal, especialmente la hemodiálisis, se ha utilizado en el tratamiento del SHR tipo 1. No obstante, no existen estudios comparativos con el tratamiento vasoconstrictor. Las complicaciones en forma de hemorragia, hipotensión arterial e infecciones son frecuentes durante la diálisis y pueden empeorar el estado basal del paciente. Asimismo, las indicaciones de diálisis (hipervolemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica) son infrecuentes en pacientes con SHR tipo 1. Por tanto, hasta disponer de nuevos datos, la utilización de tratamiento de sustitución renal es recomendable sólo en caso de pacientes en lista de espera de trasplante hepático, sin respuesta al tratamiento vasoconstrictor y que cumplen criterios de diálisis. En pacientes no candidatos a trasplante se desconoce si el tratamiento de sustitución renal puede mejorar el pronóstico. Por tanto, la decisión sobre su utilización debe individualizarse en cada caso (32,43).

Algunos estudios indican que otros métodos como el MARS (*molecular adsorbent recirculating system*), un método alternativo de diálisis con albúmina, puede ser efectivo en el tratamiento del SHR. Su eficacia podría estar relacionada con la mejoría de la función circulatoria secundaria a la eliminación de sustancias vasodilatadoras (44,45). No obstante, la diálisis con albúmina todavía se considera un tratamiento experimental hasta disponer de más información mediante estudios prospectivos.

Trasplante hepático

Los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal presentan un mal pronóstico a corto plazo, especialmente aquellos con SHR tipo 1 (1,3,20,46). Por este motivo, estos pacientes deben ser considerados para trasplante hepático. El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo para el SHR, con una probabilidad de supervivencia de aproximadamente el 60% a los 3 años en el SHR tipo 1 (47). La existencia de insuficiencia renal antes del trasplante se asocia a un riesgo elevado de complicaciones en el post-trasplante y a un

aumento de la mortalidad en la lista de espera (47,48). Es por este motivo, que el tratamiento con vasoconstrictores y albúmina está indicado antes del trasplante hepático, con el objetivo de mejorar la función renal y consecuentemente la supervivencia post-trasplante. La introducción del sistema MELD (*model for end-stage liver disease*) en la distribución de órganos en el trasplante hepático, ha priorizado a los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal. A pesar de que desde la introducción del MELD ha aumentado el número de pacientes con insuficiencia renal que reciben un trasplante hepático, la probabilidad global de supervivencia a los 3 años post-trasplante no ha empeorado respecto a la era pre-MELD (74.7% vs. 73.1%) (49).

Una consecuencia de la introducción del sistema MELD ha sido un aumento en el número de trasplante doble hepato-renal (de 2.6% vs. 4.4% en EE.UU.) (49). La indicación de trasplante doble se tendría que restringir únicamente a aquellos pacientes con insuficiencia renal irreversible; no obstante, hasta el momento no se dispone de claros factores predictivos de la reversibilidad de la insuficiencia renal. La presencia de SHR no es una indicación de trasplante doble, ya que la supervivencia de los pacientes con SHR que reciben un trasplante hepático es similar a los que reciben un trasplante doble, y la función renal habitualmente se recupera después del trasplante hepático (50,51).

Prevención

Existen dos situaciones en las que se ha demostrado que se puede prevenir el desarrollo de SHR y, en consecuencia, mejorar el pronóstico de los pacientes. Como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de SHR es especialmente frecuente en la peritonitis bacteriana espontánea. La administración de albúmina intravenosa (1,5g/kg al diagnóstico y 1g/kg a las 48h) reduce significativamente la incidencia de SHR del 30% al 10% y mejora la supervivencia (19). Asimismo, un estudio aleatorizado y controlado ha demostrado que en los pacientes con una concentración de proteínas en el líquido ascítico inferior a 15g/L asociado a un deterioro de la función hepática y/o renal (bilirrubina >3mg/dL, Child-Pugh >10, concentración sérica de sodio <130mEq/L o creatinina sérica >1.2g/dL), la administración prolongada de norfloxacin a dosis de 400mg/d reduce el riesgo de SHR y mejora la supervivencia (52).

Pronóstico

El SHR sigue siendo una entidad con muy mal pronóstico a corto plazo, con una mediana de supervivencia global de sólo 3 meses (3,7). El SHR tipo 1 es el que presenta un peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de 1 mes, comparado con los pacientes con SHR tipo 2 que presentan una mediana de supervivencia de 6 meses (46) (figura 4). Teniendo en cuenta el mal pronóstico a corto plazo, los pacientes candidatos a trasplante hepático que desarrollan un SHR deben ser derivados de manera inmediata a un centro de referencia de trasplante.

Bibliografía

1. Martin-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 488-496.e4.
2. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
3. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229-36.
4. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-9.
5. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
6. Epstein M, Berck DP, Hollemberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49: 175.
7. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-90.
8. Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver Disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007: 2179-205.
9. Ruíz del Árbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210-8.
10. Ruíz del Árbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439-47.
11. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-46.
12. Krag A, Bendsten F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59: 105-10.
13. Lieberman FL. Functional renal failure in cirrhosis. *Gastroenterology* 1970; 58: 108-10.

14. Rimola A, Gavalier J, Schade RR, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148-56.
15. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
16. Martín Llahí M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
17. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
18. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227-32.
19. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldegue X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
20. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37:233-43.
21. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 96:2206-10.
22. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563-572.
23. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2 microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97.
24. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggiore Q, Pesciulesi E, Capelli G, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993; 104:588-594.
25. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001;121:389-395.
26. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radharishan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010; 78:1060-3.
27. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 107-19.
28. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1449-1450.
29. Guevara M, Fernandez-Esparach G, Ginès P, Calahorra B, Ozdogan O, Testuccia T, Montaya X, et al. Effect of radiocontrast agents on renal function in patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 40:646-51.
30. Perico N, Cattano D, Bikbou B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:207-20.
31. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallée M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010; 30: 725-32. European Association for the Study of the Liver
32. , Ginès P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417. Gluud LL
33. , Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-84.
34. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.
35. Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685-1687.
36. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51:219-26.
37. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
38. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-80.
39. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64. Alessandria C
40. , Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007;47:499-505.
41. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
42. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295.
43. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004; 26: 563-8.
44. 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 transpl* 2000;6:277-286.

45. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001;5:417–422.
46. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-9.
47. Gonwa TA, Klintman GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:361-5.
48. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:1179-85.
49. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006; 6:2651-9.
50. Davis CL, Feng S, Sung R, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007; 1702-9.
51. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome : combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64: 1760-5.
52. Fernandez 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.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome hepatorenal.

-
1. Cirrosis con ascitis.
 2. Creatinina sérica > 1.5mg/dL (133 µmol/L).
 3. Ausencia de mejoría de la función renal (descenso hasta un valor <1.5mg/dL) después de 2 días sin tratamiento diurético y con expansión plasmática con albúmina. La dosis recomendada de albúmina es de 1g/kg de peso por día hasta un máximo de 100g/d.
 4. Ausencia de shock.
 5. Descartar tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos.
 6. Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa, reflejada por una proteinuria >500g/d, microhematuria (>50 hematies/campo) y/o alteraciones en la ecografía renal.
-

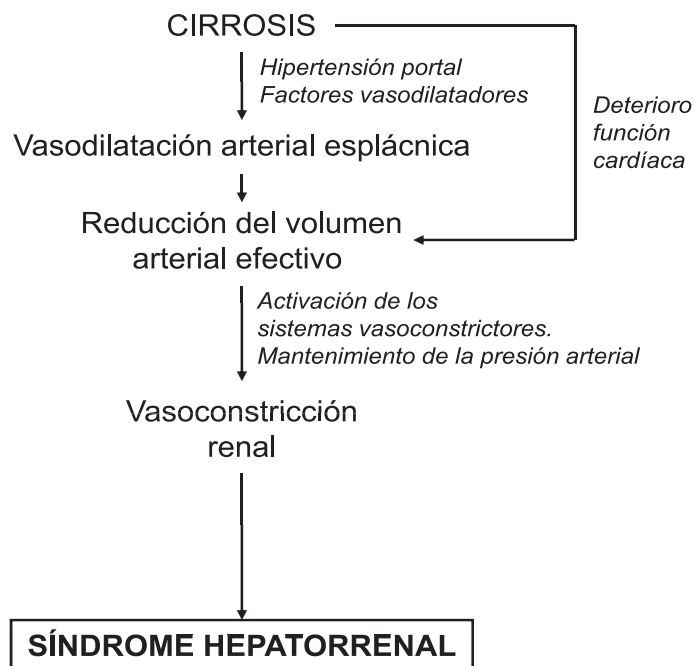
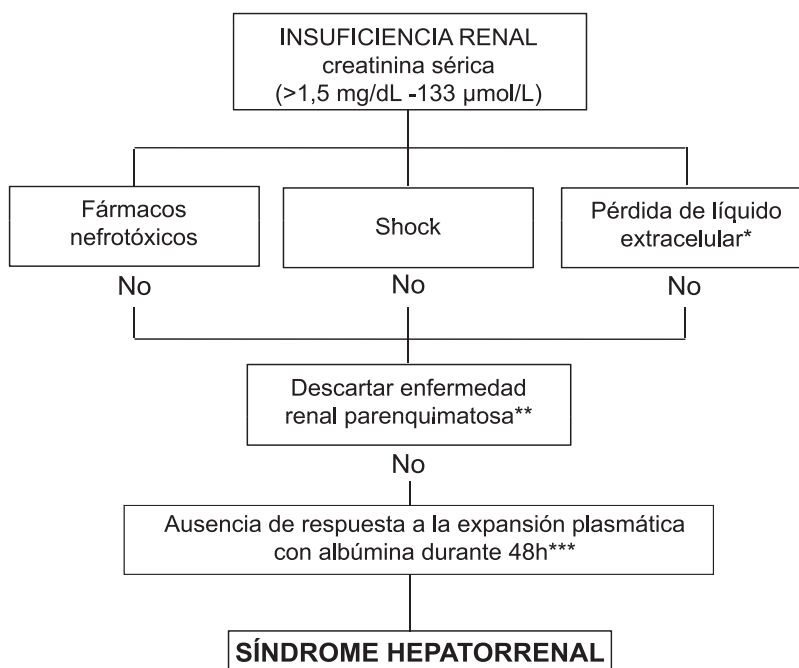
Figura 1**Figura 1.** Fisiopatología del síndrome hepatorenal.**Figura 2****DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL**

Figura 2. Diagnóstico diferencial del síndrome hepatorenal. * Debe descartarse situaciones de hipovolemia como hemorragia digestiva, diuresis excesiva por tratamiento diurético o pérdidas digestivas por diarrea. ** La presencia de hematuria y/o proteinuria sugiere la existencia de enfermedad renal parenquimatosa. Debe realizarse una ecografía para descartar alteraciones renales. La biopsia renal para confirmar el diagnóstico se debe plantear sólo en casos seleccionados. *** Se recomienda una dosis de albúmina de 1g/kg de peso al día (máximo 100g/d).

Figura 3 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1

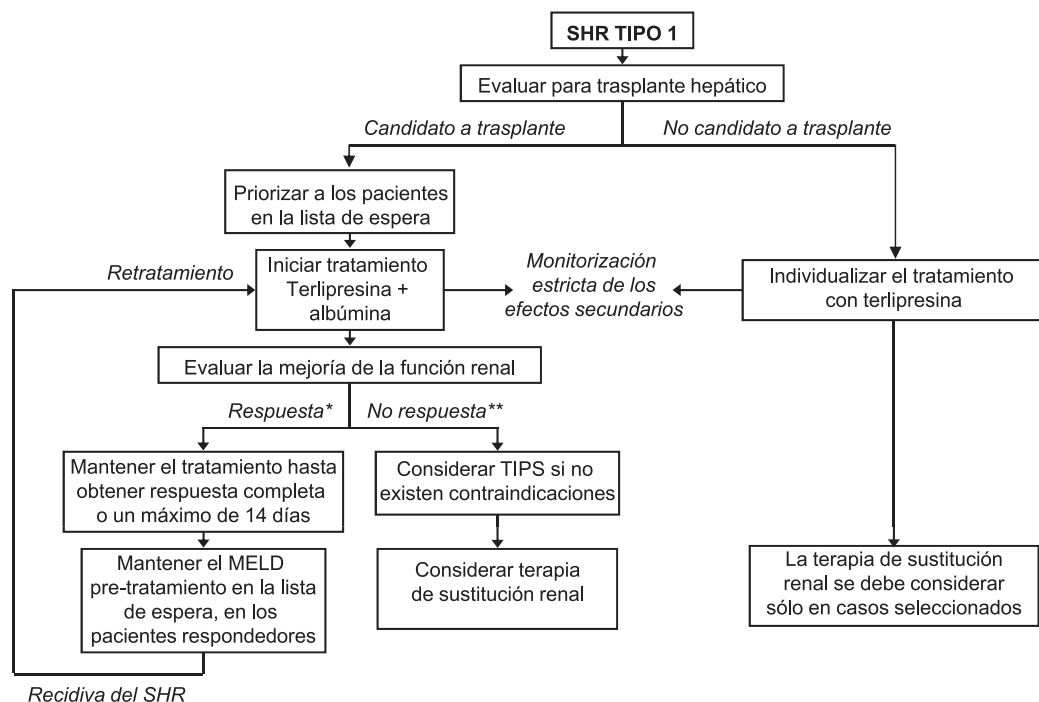


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1. En caso de no disponibilidad de terlipresina, se pueden utilizar otros vasoconstrictores, como noradrenalina o midodrina, aunque los datos sobre su eficacia son limitados. * Se considera respuesta completa cuando la creatinina sérica disminuye hasta un valor inferior a 1,5mg/dL. En caso de que la creatinina no descienda hasta <1,5 mg/dL, se considera respuesta parcial. ** No respuesta se define como ausencia de reducción en la cifra de creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dL (133 μ mol/L) a pesar del tratamiento.

Figura 4

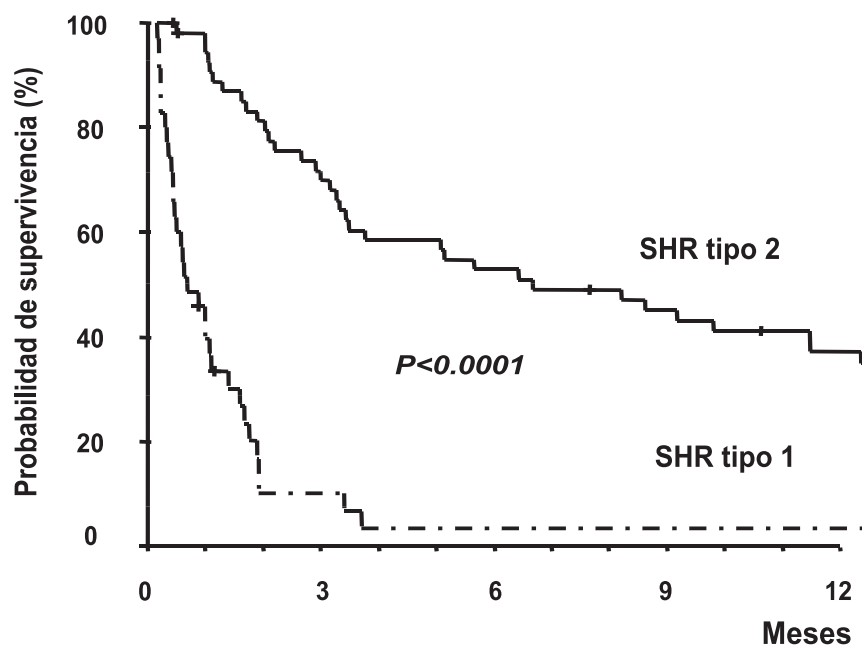


Figura 4. Probabilidad de supervivencia según el tipo de síndrome hepatorenal

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA.

*Dr. Carlos Guarnier
Servicio de Patología Digestiva
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona*

Introducción

Los pacientes con cirrosis, especialmente aquellos con función hepática más deteriorada, desarrollan con frecuencia infecciones bacterianas que condicionan su evolución clínica¹. De entre ellas, la infección del líquido ascítico es una de las más frecuentes y de las que confiere un peor pronóstico. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como la infección de líquido ascítico en ausencia de perforación o foco séptico intraabdominal aparente¹. En realidad, se trata de una de las complicaciones más graves de la cirrosis y una de las causas más frecuentes de morbilidad. La importancia de un buen manejo clínico de los pacientes con PBE 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.

Patogenia

La mayoría de los episodios de PBE están causados por gérmenes de origen entérico, principalmente bacilos aerobios gramnegativos, siendo el propio intestino de los pacientes la fuente de infección¹. Los pacientes cirróticos tienen gran predisposición para desarrollar infecciones bacterianas, habiéndose descrito diversos factores que explicarían dicha predisposición. Destacan la translocación bacteriana, las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunitaria y la instrumentalización a la que se ven sometidos la mayoría de los pacientes durante el ingreso hospitalario por cualquier causa^{1,2}.

Translocación bacteriana

La translocación bacteriana es el principal factor implicado en la patogenia de la PBE. Se define como el paso de bacterias intraluminales a los ganglios linfáticos mesentéricos, manteniendo la integridad de la mucosa intestinal, pasando posteriormente a la sangre y pudiendo colonizar el líquido ascítico. La translocación bacteriana en la cirrosis y su asociación con infecciones bacterianas no sólo se ha demostrado en modelos experimentales sino también en pacientes cirróticos sometidos a laparotomía^{1,3,7}.

La elevada incidencia de translocación bacteriana se explica porque en la cirrosis existen varios factores como el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), alteraciones de la motilidad y alteraciones estructurales y funcionales de la barrera intestinal que favorecen esta translocación.

Varios estudios han demostrado que el aumento en la concentración de bacterias intestinales (SBI) es un factor determinante a la hora de producirse la translocación bacteriana⁶, especialmente en aquellos pacientes con ascitis e insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C). Los pacientes cirróticos con SBI tienen mayor incidencia de PBE en el seguimiento⁷.

La disminución del peristaltismo como consecuencia de la hipertensión portal sería otro factor favorecedor del sobrecrecimiento bacteriano¹. De hecho, se ha demostrado que la administración de fármacos procinéticos disminuye la incidencia de SBI tanto en ratas cirróticas como en pacientes con cirrosis.

La integridad de la mucosa intestinal es otro factor importante para explicar la incidencia de translocación bacteriana en la cirrosis. En condiciones normales, la integridad de la pared intestinal evita el paso de gérmenes intraluminales a su través, pero en pacientes cirróticos, debido al estasis venoso ocasionado por la hipertensión portal se produce un aumento en la permeabilidad que favorece el paso de las bacterias a través de la pared y, en consecuencia, el paso de gérmenes hacia los ganglios mesentéricos^{2,6}.

Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunitaria

Los pacientes cirróticos presentan alteraciones de la inmunidad tanto a nivel humoral como celular. Las principales alteraciones descritas en este aspecto son la disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial, la disfunción en la fagocitosis de los neutrófilos y otras células inmunes y la disminución en la concentración de las proteínas con actividad opsonizante.

El sistema reticuloendotelial, situado principalmente en los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), actúa como un filtro eliminando las bacterias. Los pacientes con cirrosis tienen una actividad del sistema reticuloendotelial disminuida como consecuencia de alteraciones en la arquitectura hepática y los shunts portosistémicos debidos a la hipertensión portal. Por este motivo se produce un escape de las bacterias a este filtro favoreciendo las bacteriemias persistentes.

El líquido ascítico tiene capacidad bactericida y actividad opsonizante, lo que supone un mecanismo de defensa básico para el desarrollo de infecciones. La capacidad bactericida está en relación directa con la concentración de proteínas y niveles de complemento, por lo que

aquellos pacientes con proteínas en líquido ascítico $< 1\text{g/dL}$ y/o niveles bajos de C3 son los que mayor predisposición presentan para el desarrollo de PBE⁸.

Factores Predisponentes

El riesgo de desarrollar un episodio de PBE no es el mismo para todos los pacientes con cirrosis hepática. Se han descrito múltiples factores predisponentes para la infección (Tabla 1). La gravedad de la insuficiencia hepática es el factor predisponente más importante, ya que más del 70% de los pacientes con PBE pertenecen al grado C de la clasificación de Child-Pugh¹. El alcoholismo y la malnutrición son también factores importantes al propiciar alteraciones en los mecanismos de defensa antibacteriana. La instrumentalización, a la que son sometidos los pacientes cirróticos (sondaje vesical, catéteres endovenosos, endoscopias terapéuticas, etc.) durante el curso de su hospitalización por otras causas (hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, ascitis e insuficiencia renal), es también un factor a considerar. La instrumentalización está variando de forma considerable la microbiología de las infecciones intrahospitalarias en el paciente con cirrosis⁹. Por ello, es conveniente evitar maniobras invasivas que no sean imprescindibles y retirar vías y catéteres en cuanto la situación clínica del paciente lo permita⁹.

Los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva presentan una elevada incidencia de infecciones bacterianas y de PBE. El 20% de los pacientes con hemorragia digestiva presentan una infección en el momento del ingreso hospitalario y entre el 35-60% de ellos desarrollarán una infección nosocomial durante los primeros días de ingreso¹. Este hecho es importante, por cuanto justifica la necesidad de efectuar una profilaxis adecuada en este subgrupo de pacientes.

La concentración de proteínas en líquido ascítico es el factor predisponente más importante para el desarrollo del primero episodio de PBE⁸. Más de la mitad de estos pacientes presentarán esta complicación durante el primer año de seguimiento, especialmente si presentan una bilirrubina sérica elevada ($>3,2\text{ mg/dL}$) o una cifra de plaquetas disminuida ($<98.000/\text{mm}^3$)¹⁰.

Es importante también tener presente que aquellos pacientes que sobreviven a un primer episodio de PBE tienen una alta probabilidad de recidiva de la infección. De hecho, entre el 35 y 69% de estos pacientes desarrollan otro episodio de PBE en el plazo de un año¹¹, si no se toman medidas preventivas o son sometidos a trasplante hepático, si el paciente cumple criterios de trasplante.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas características de infección peritoneal - fiebre y dolor abdominal-, sólo las presentan aquellos pacientes con infección avanzada. En muchos casos, sin embargo, la infección se detecta en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos¹.

Diagnóstico y Diagnóstico diferencial

En la figura 1 se muestra un esquema de la actitud diagnóstica y terapéutica ante el paciente con sospecha de PBE.

Es importante que el diagnóstico se realice precozmente, ya que el tratamiento precoz es mucho más efectivo y mejora el pronóstico del paciente. Por ello, debe realizarse una paracentesis con intención diagnóstica (tabla 2) a todo paciente cirrótico con ascitis que ingresa en el hospital, así como a los pacientes ingresados que desarrollan signos o síntomas sugestivos de infección (fiebre, dolor abdominal, encefalopatía hepática o deterioro del estado general) o muestran alteraciones en los parámetros de laboratorio como insuficiencia renal, acidosis o leucocitosis¹.

El diagnóstico de la PBE se basa en la determinación del recuento de polimorfonucleares (PMN) y el cultivo del líquido ascítico^{1,12}. Recientemente, se ha propuesto la utilización de tiras reactivas, usadas previamente para el cribado de la infección urinaria, para el diagnóstico precoz, ya que en el caso de ser positiva se puede iniciar inmediatamente el tratamiento empírico¹³. En cualquier caso, el diagnóstico deberá ser confirmado mediante la cuantificación de polimorfonucleares en líquido ascítico, ya que pueden haber falsos negativos o positivos según la sensibilidad de la tira reactiva utilizada.

Recuento de PMN en líquido ascítico: El diagnóstico de PBE se establece con un recuento de PMN $\geq 250/\text{mm}^3$. De hecho, esta situación constituye una clara indicación para iniciar tratamiento antibiótico empírico. En pacientes con ascitis hemorrágica (ascitis de aspecto hemático con recuento de hematíes $>10000/\text{mm}^3$, consecuencia de paracentesis traumática, coagulopatía severa o neoplasia concomitante) se debe aplicar un factor de corrección de 1 PMN por cada 250 hematíes en líquido ascítico⁹.

Cultivo de líquido ascítico: La tinción de Gram solo es positiva en el 5% de los casos de PBE, debido probablemente a que la concentración de gérmenes es muy baja en los estadios iniciales de la infección. Por este motivo, es necesario el cultivo. El cultivo convencional del líquido ascítico es positivo en menos del 50% de los casos, de ahí que deba realizarse siempre inoculación de 10 cc del líquido en frascos de hemocultivo en ambiente aerobio y anaerobio en la cabecera del paciente¹⁹. Este método aumenta la sensibilidad del procedimiento.

En función de las características del líquido ascítico (PMN y cultivo), se han descrito diferentes variantes de infección (tabla 3), con una evolución clínica, pronóstico y tratamiento diferentes¹⁹.

- **PBE con cultivo positivo:** el recuento de PMN en líquido ascítico es $\geq 250/\text{mm}^3$ y el cultivo es positivo. Si bien se han descrito casos de resolución espontánea, los pacientes deben ser tratados con el antibiótico empírico adecuado.

- **PBE con cultivo negativo o ascitis neutrocítica con cultivo negativo:** el recuento de PMN en líquido ascítico es $\geq 250/\text{mm}^3$, en ausencia de tratamiento antibiótico previo o de otra causa que aumente los PMN en líquido ascítico, como el hepatocarcinoma, la carcinomatosis peritoneal, la tuberculosis o la pancreatitis, y el cultivo es negativo. Apesar de la negatividad del cultivo, se considera una verdadera infección, ya que la evolución clínica y la mortalidad a corto y largo plazo es similar a la de los pacientes con PBE y cultivo positivo. Si se practicase una segunda para-centesis, sin recibir tratamiento antibiótico empírico, en más del 30% de los casos el cultivo sería positivo, lo que justifica que estos pacientes deban ser sometidos a tratamiento antibiótico.

- **Bacteriascitis monomicrobiana:** es la colonización del líquido ascítico por una bacteria sin reacción inflamatoria secundaria (recuento de PMN $< 250/\text{mm}^3$). Sólo los pacientes sintomáticos, es decir con fiebre, dolor abdominal o encefalopatía, deben ser tratados con antibióticos, ya que podrían evolucionar a una verdadera PBE. Aunque en los pacientes asintomáticos el cultivo suele negativizarse espontáneamente, es importante una segunda paracentesis para confirmar la negativización del cultivo en todos los casos.

- **Bacteriascitis polimicrobiana:** Se produce como consecuencia de una punción inadvertida de un asa intestinal durante la paracentesis. Se define cuando el recuento de PMN es normal y el cultivo es positivo para dos o más gémenes. Es una entidad poco conocida e infrecuente, generalmente con buena evolución clínica. La necesidad de realizar tratamiento antibiótico de amplio espectro no está claramente definida en la literatura y dependerá de la evolución clínica del paciente.

- **Peritonitis bacteriana secundaria:** La peritonitis bacteriana secundaria (PBS) ocurre por el paso directo de gérmenes al líquido ascítico debido a la perforación de una víscera hueca o de un absceso intraabdominal. En la PBE el inóculo bacteriano es escaso y comúnmente se trata de bacterias aerobias. En cambio, en la PBS el inóculo bacteriano es elevado y el cultivo suele ser positivo para más de un germen, pudiendo detectarse además gérmenes anaerobios. A pesar de que la PBS solo representa el 15% de las peritonitis en los pacientes cirróticos, es de gran trascendencia el diagnóstico diferencial de esta entidad con la PBE, ya que la actitud terapéutica es diferente¹⁴.

El diagnóstico diferencial se basa inicialmente en el análisis del líquido ascítico. La tabla 4 muestra los criterios de sospecha de PBS¹⁵. Si no disminuyen más del 25% los PMN en líquido ascítico a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico, debe considerarse la posibilidad de PBS, la aparición de resistencias al tratamiento antibiótico o una sobreinfección bacteriana.

Ante la sospecha clínica y/o analítica de PBS deberán realizarse técnicas de imagen para confirmar o descartar una perforación de víscera hueca o la presencia de un foco séptico. La técnica más utilizada actualmente es la TAC abdominal. A diferencia de la PBE, en todo paciente con PBS siempre debe valorarse la cirugía o bien el drenaje percutáneo (en el caso de absceso abdominal) bajo control radiológico lo más precoz posible, en función del grado de insuficiencia hepática y la presencia de patologías asociadas¹⁴. La mortalidad de los pacientes con PBS sometidos a cirugía, sobre todo precoz, es menor que la de los pacientes sometidos a tratamiento médico, especialmente si son Child-Pugh A ó B¹⁴. El tratamiento antibiótico asociado de la PBS consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro (para cubrir gérmenes gram negativos, enterococos y anaerobios), por ejemplo piperacilina/tazobactam o bien imipenem/cilastatin.

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 hospitalario². El tratamiento se basará en unas medidas de soporte, tratamiento antibiótico inicialmente empírico y de amplio espectro¹, expansión con albúmina como prevención del síndrome hepatorenal y, finalmente, la evaluación de la respuesta al tratamiento (tabla 5).

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 PBE², 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 6):

- **Cefalosporinas de 3ª generación:** son el tratamiento de elección en la PBE¹⁶. 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 (sobre todo 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 cefalosporinas¹⁷, 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 PBE¹⁸. 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 PBE¹⁹. 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 intrahospitalaria²⁰. 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 mortalidad²¹. 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 PBE²². 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 $< 250/\text{mm}^3$, la normalización del hemograma y la negativización del cultivo del líquido ascítico¹⁶.

En caso de no resolución (10%), se debe proceder al cambio de tratamiento antibiótico de forma empírica o, si es posible, en función del antibiograma². Aún así, la mortalidad en estos casos es mucho más elevada (50-80%)²¹. 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 precoz². 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%¹.

Además del cambio de antibiótico, en caso de fracaso terapéutico se debe valorar siempre la posibilidad de PBS¹, si es necesario mediante técnicas de imagen.

Pronóstico

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 series⁹. 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 años¹¹. 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 7), 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 efectiva¹.

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 8):

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%)²³. 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 avanzada²⁴.

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 posteriores²⁵. 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 $< 1.5 \text{ g/dL}$

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 aquéllos que estén en lista de espera para trasplante hepático¹⁰. 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 $> 3,2 \text{ mg/dL}$, disfunción renal o hiponatremia)²⁶.

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
Factores predisponentes de infección bacteriana y/o PBE en la cirrosis

1. Severidad de la enfermedad hepática
2. Instrumentalización
3. Malnutrición y alcoholismo
4. Hemorragia gastrointestinal
5. Ascitis y proteínas totales en líquido ascítico bajas (< 1g/dl)
6. Episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea

TABLA 2
Indicaciones de la paracentesis diagnóstica en la cirrosis

1. Paciente con primer episodio de ascitis
2. Paciente con cirrosis y ascitis que ingresa en el hospital
3. Paciente ingresado que presenta signos o síntomas de infección
4. Paciente ingresado que presenta deterioro clínico
5. Paciente ingresado que presenta alteraciones analíticas de la función renal y del hemograma

TABLA 3
Variantes de infección del líquido ascítico

	Cultivo del líquido ascítico	PMN en líquido ascítico (/mm ³)
Peritonitis bacteriana espontánea	+	≥ 250
Ascitis neutrocítica o PBE con cultivo negativo	-	≥ 250
Bacteriascitis monomicrobiana	+	< 250
Bacteriascitis polimicrobiana	+ (polimicrobiano)	< 250
Peritonitis bacteriana secundaria	+ (polimicrobiano)	≥ 250

TABLA 4
Criterios de sospecha de peritonitis bacteriana secundaria en pacientes con cirrosis

- I) Criterios analíticos
 - proteínas > 1g/dl,
 - glucosa < 50 mg/dl
 - LDH > 225 mU/ml
 - Fosfatasa alcalina > 240 U/l
 - CEA > 5ng/ml
- II) Criterios microbiológicos
 - Tinción de Gram positiva
 - Cultivo polimicrobiano
- III) Respuesta terapéutica
 - Descenso de PMN < 25% en líquido ascítico a las 48-72 horas del inicio del tratamiento

TABLA 5
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 6**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 (500mg/12 horas)
6. Carbapenems (?)

TABLA 7**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

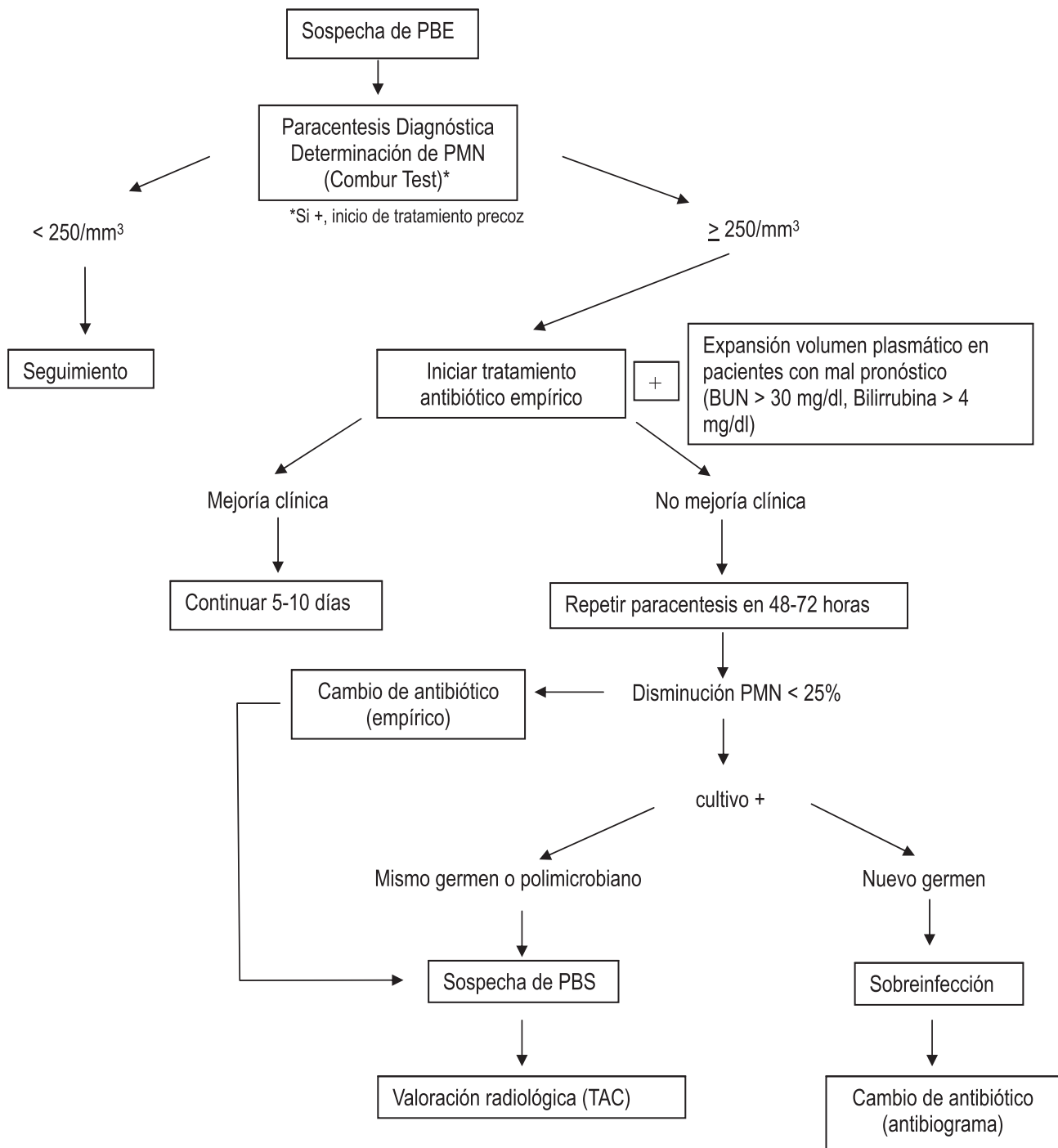
TABLA 8**Indicaciones y pauta antibiótica profiláctica de la infección del líquido ascítico y de las infecciones bacterianas en la cirrosis****A. Pacientes hospitalizados:**

- a. Hemorragia digestiva: norfloxacino 400 mg/12h vo o ceftriaxona 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



Bibliografía

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, Solà R y Such J. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:37-46.
3. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-37.
4. Runyon BA, Sugano S, Kanel G, Mellencamp MA. A rodent model of cirrhosis, ascites, and bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100(2):489-493.
5. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994;21:792-6.
6. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Seikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in an experimental model of cirrhosis in rats. *J Hepatol* 1997;26:1372-1378.
7. Casafont F, de las Heras G, Martín L, López MJ, Ledesma F and Pons F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1252-1256.
8. Such J, Guarner C, Enriquez J, Rodríguez JL, Seres I, Vilardell F. Low C3 in ascitic fluid predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80-84.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
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, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
12. Runyon BA, Cnawati HN, Akriviakis EA. Optimizations of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
13. Castellote J, López C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C, Domingo A, Xiol X. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003;37:893-6.
14. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Gírbau A, Gordillo J, Baliellas C, Casas M, Pons C, Román EM, Maisterra S, Xiol X, Guarner C. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: A retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010;52:39-44.
15. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98:127-33.
16. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginés P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotic with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-62.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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 Engl J Med* 1999;341:403-409.
23. 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.
24. 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.
25. Ginés 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.
26. 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.

HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL.

Joaquín de la Peña (Santander).

Hipertensión Portal (HTP) es el síndrome desencadenado por el aumento de la presión en todo o parte del territorio venoso portal. En la inmensa mayoría de los casos en Occidente (+90%) este aumento es secundario a la alteración de la circulación intrahepática en el seno de la cirrosis hepática. En menos del 10% de los casos el origen es la presencia de trombosis en el árbol portal o alguna de sus tributarias: esplénica o mesentérica o trombosis de las suprahepáticas (S Budd-Chiari) o fenómenos cicatriciales intrahepáticos sin cirrosis: venopatía portal. En algunas partes del mundo (pe Egipto, Brasil) la esquistosomiasis es la principal causa de HTP lo que la hace muy prevalente en el conjunto del mundo⁽¹⁾

El desarrollo de HTP en la trombosis portal extrahepática (TPEH) es rápido, en meses, pero su pronóstico es mejor que para la HTP cirrótica, así como su tratamiento. En el lado opuesto el curso del S Budd-Chiari (SBC) es el más rápido y de peor pronóstico.

Lo que marca el pronóstico de la HTP es la aparición de varices esófago gástricas y su hemorragia.; En la cirrosis compensada la medida del GPVH y los signos clínicos de HTP predicen la mortalidad mientras que en los cirróticos descompensados es la disfunción circulatoria y el desarrollo de hepatocarcinoma lo que marca el pronóstico. Sin embargo en ambos casos, tanto cirrosis compensada como descompensada, el estadio de CHILD-P tiene buena correlación con el pronóstico⁽²⁾.

La aparición de varices está determinada por la presión portal y la repermeabilización de territorios venosos que conectan territorio venoso portal con vena cava, pero modulada por la etiología y las peculiaridades anatómicas. La aparición de varices gástricas (presente solo en el 10% de los pacientes con HTP) así como la presencia de colangiopatía portal es más prevalente en la TPEH. La presencia de varices gástricas está asociada en el 80% de los casos a la presencia de shunt esplenoportal espontáneo y su correlación con la presión portal no es tan lineal como en las esofágicas⁽³⁾. En la cirrosis sabemos que el umbral para el desarrollo de varices es un Gradiente de presión portal (diferencia entre Presión suprahepática Libre y enclavada) de 10 mm Hg.^(4,5) y el umbral para la hemorragia por varices de 12 mm Hg⁽⁶⁾. Sin embargo este gradiente no es estático y sus modificaciones farmacológicas han permitido cambiar la Historia Natural de la HTP. También las actuaciones locales sobre los territorios de riesgo hemorrágico (esclerosis y ligadura endoscópica de varices esofágicas y pegamentos acrílicos u oclusión retrograda de Varices Gástricas) permiten modificar positiva o negativamente la historia natural de la HTP. Se ha comprobado que los pacientes a los que se les erradican las varices tras escleroterapia o ligadura y les desciende espontáneamente la presión portal tienen significativamente más colaterales portosistémicas no varicosas que aquellos a los que no les baja la presión portal^(7,8). ¿El cierre de las VEG Permite o estimula la apertura de otras colaterales porto sistémicas sin riesgo de hemorragia mejorando el pronóstico de estos pacientes? De forma inversa el cierre de las VG estimula la aparición de VE⁽⁹⁾ y el cierre de las VE la aparición y agravamiento de la Gastropatía por HTP⁽¹⁰⁾

Velocidad de aparición y crecimiento de las varices

Existen diversos estudios acerca de la velocidad de aparición y crecimiento de las varices en los pacientes cirróticos: en un estudio el 8% de los cirróticos desarrollaron varices cada año, y 3-4% pasaron de tener varices pequeñas a grandes⁽¹⁵⁾. En este mismo estudio solo el 4% de los pacientes cirróticos sin varices, y el 25% de los que tenían varices pequeñas, desarrollaron varices grandes en seis años⁽¹¹⁾. Sin embargo en otro estudio el 18% de los pacientes sin varices y 42% con varices pequeñas desarrollaron grandes varices en 16 meses⁽¹²⁾... En otro estudio la aparición de varices se dio en un 5% al año, 28% a los 3 años y progresión de pequeñas a grandes 12 y 31% respectivamente⁽¹³⁾. Podemos estimar que algo menos del 10% de los pacientes cirróticos desarrollan varices cada año y que entre 10-20 % de los que tenían varices pequeñas desarrollen varices grandes. Por ello se recomienda endoscopia de vigilancia en los pacientes cirróticos, si no hay varices cada dos años y si son pequeñas cada año⁽¹⁴⁾

Porque sangran las varices? El riesgo de hemorragia por varices depende de la tensión que soporta la pared de la misma y ésta es directamente proporcional a la presión intravariceal y al radio de la misma, pero factores de consistencia de la pared hacen que aparezcan zonas de adelgazamiento de las mismas (identificadas endoscópicamente como manchas rojas) por las que se produce su ruptura con cualquier elevación intercurrente de la presión portal⁽¹⁵⁾. De forma que la HTP genera la aparición de Varices Esófago gástricas que crecen hasta que la tensión de su pared no resiste la presión interior y sufren ruptura por sus zonas débiles. Así desde los años 80 las varices esofágicas se gradúan endoscópicamente en 3 o cuatro grados dependiendo de su tamaño^(16,17)... El riesgo de hemorragia es correlativo con el tamaño de las varices (grafico del libro del 89) la presencia de signos rojos y el grado de disfunción hepática⁽¹⁸⁾. La presencia de signos rojos en las varices es el correlato anatómico de las zonas de debilidad de las paredes de las varices en estudios posmortem⁽¹⁹⁾. Las varices esofágicas son venas del estrato mucoso mientras que las gástricas son de la submucosa, por ello los signos rojos de debilidad de la pared son más frecuentes en las esofágicas, mientras que el tamaño y el tipo se correlaciona mejor con el riesgo hemorrágico en las gástricas. Aunque menos del 10% de las hemorragias varicosas se deben a varices gástricas el riesgo

hemorrágico de las mismas es semejante al de las esofágicas ⁽²⁵⁾ por lo que se deben aplicar iguales medidas profilácticas (no tan contrastadas como para las esofágicas).

Sin tratamiento el riesgo de volver a tener una hemorragia tras la aparición del primer episodio de hemorragia varicosa es mayor del 60% a los dos años y su riesgo de mortalidad de 40-50%. El riesgo de recidiva hemorrágica es mayor en los primeros días tras el episodio inicial y declina posteriormente ⁽²⁰⁾.

El curso clínico de la cirrosis está marcado por 4 estadios: dos compensados (0 y 1) y dos descompensados (2 y 3) en el estadio 0 no existe ningún síntoma ni varices y su mortalidad anual es 1% semejante a la de la población de su edad. En el estadio 1 aparecen varices y su riesgo de mortalidad es del 3,4%. Cuando aparece ascitis pero las varices aun no han aparecido o sangrado (estadio 2) la mortalidad es del 20% y tras la aparición de hemorragia por varices (3) la mortalidad anual es del 57% ⁽²⁾. El Pronóstico para la htp segmentaria y para la no cirrótica TPEH es considerablemente mejor con supervivencias a 10 años entre 50 y 100%. Ello se debe a que la mortalidad por complicaciones (hemorragia, encefalopatía y ascitis es menor debido a la buena función hepática ⁽²⁷⁾.

El 6-8% de los pacientes cirróticos fallecen de hemorragia varicosa no controlada y la mortalidad seis semanas tras hemorragia varicosa es 25-30% actualmente pero hace dos décadas de 50% ⁽²¹⁾ y hace tres del 80% ⁽²²⁾. La mejoría en el pronóstico de la HDAxVE ha sido paulatina y marcada por la aparición de los fármacos vasoactivos que descienden de forma aguda la HTP, la aparición de tratamientos endoscópicos eficaces y la aplicación de antibióticos para evitar las complicaciones infecciosas graves ⁽²³⁾. Sin embargo la mortalidad por episodio de HDAx V gástricas duplica casi la mortalidad por el de las esofágicas ⁽²⁶⁾. Aunque la gastropatía por HTP se observa en la mayoría de los pacientes La hemorragia aguda por gastropatía es muy rara y no representa una amenaza para la vida ⁽²⁴⁾.

En resumen: La historia natural de la hipertensión portal está marcada por la aparición de varices esófago-gástricas, su crecimiento y ruptura con hemorragia, siendo la mortalidad actual de esta complicación de 20%, habiendo sido mejorada en las últimas décadas por la introducción de tratamientos farmacológicos y endoscópicos eficaces. La aparición de varices está determinada por el gradiente de presión portal y se produce a un ritmo de 10% anual, que junto a factores de distribución de la circulación colateral y a aparición de puntos débiles en la pared de las varices determina su hemorragia. Los fármacos que descienden la presión portal de forma crónica y los tratamientos endoscópicos y derivativos han modificado claramente el pronóstico de estos pacientes.

Referencias

1. Saad AM, Homeida M, Eltom I, Nash T, Bennett JL, Hassan MA Oesophageal varices in a region of the Sudan endemic for *Schistosoma mansoni*. *Br J Surg*. 1991 Oct;78(10):1252-3.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural History and prognostic indicators of survival in cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
3. Barbara M, Ryan R, Reinhold W, Stockbrugger J, Mark Ryan A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004;126: 1175-8.
4. Garcia-Tsao, Groszmann RJ, Fisher RL et al . Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5:419-424.
5. Lebrech D, de Fleury P, Rueff B et al. Portal Hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
6. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989;96:873-880.
7. Toyonaga A, Iwao T, Sumino M et al Portal pressure after prophylactic sclerotherapy in patients with high-risk varices. *J Hepatol* 1994, 21:515-520.
8. Gin-Ho Lo, Liang H-L, Lai K-H et al The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system. *J Hepatol* 1996, 24:74-80.
9. Choi YS, Lee JH, Sinn DH, Song YB, Gwak GY, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Effect of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on the natural history of coexisting esophageal varices. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Oct;42(9):974-9.
10. de la Peña, M Rivero, E Sanchez et al Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial *Gastrointest Endosc* 1999; 49:417-23.
11. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. En *Portal Hypertension* J Bosch y R Groszmann Blackwell 1994:72-92.
12. Cales P, Desmorat H, Vinel JP. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis *Gut* 1990;31:1298-1302
13. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):266-72. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O.
14. D'Amico, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal Hypertension: a Meta-Analytic Review *hepatology* 1995: 332-354.
15. Polio, Groszmann hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices *Semin liver Dis* 1986
16. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N et al Prediction of variceal hemorrhage on esophageal endoscopy. *Gastrointestinal Endosc* 1981;27:213-218.
17. Kléber G, Sauerbruch T, Ansari H, Paumgartner G, Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis *Gastroenterology* 1991;100:1332
18. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Eng J Med* 1988;319:983-989.
19. Spence RAJ, Sloan JM, Johnston GW. Oesophageal mucosal changes in patients with varices *Gut* 1983;24:1024-1029
20. de Franchis R, Primignani M Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Liver Dis*. 2001 Aug;5(3):645-63.
21. Burroughs AK. The natural history of varices. *J Hepatol*. 1993;17 Suppl 2:S10-3.
22. Christensen E, Faverhold L, Schlichting P, Juhl P, Poulsen H, Tygstrup N, CSL, Aspects of natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981;81:944-952
23. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades *Hepatology* 2004;40:652-659
24. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, Cestari R, Angeli P, Gatta A, Rossi A, Spinzi G, De Franchis R. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000 Jul;119(1):181-7
25. Kim T, Shijo H, Kokawa H et al Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices *Hepatology* 1997;25:307-312
26. Trudeau W, Prindiville T. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices *Gastrointest endosc* 1986;32:264-268.
27. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension vs idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol hepatol* 2002;17:s204-s213.

PROFILAXIS PRIMARIA DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR HIPERTENSIÓN PORTAL.

Juan Genescà

Resumen

La hemorragia por varices es una de las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis, con aún una elevada mortalidad a las 6 semanas después de cada episodio. Las dos estrategias principales para la profilaxis primaria de la hemorragia por varices en pacientes con cirrosis son la administración de β -bloqueantes no selectivos o la obliteración de las varices con el uso de la ligadura endoscópica con bandas elásticas. La recomendación actual indica que tanto uno, como otro tratamiento pueden usarse indistintamente, pero la tendencia en nuestro entorno es dar preferencia a los fármacos, para dejar la ligadura para los pacientes intolerantes o con contraindicaciones a los mismos.

Introducción

La hemorragia digestiva por varices esófago-gástricas o gastropatía portal debida a una cirrosis es una complicación potencialmente mortal. Las varices esófago-gástricas están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis y son más comunes en los pacientes en estadios de Child-Pugh clase B o C [1]. La tasa anual de presentar un primer episodio de hemorragia es del 12% y el riesgo viene definido por el tamaño de las varices, la presencia de signos rojas en las varices y el grado de insuficiencia hepática [1]. Aunque las tasas de mortalidad de un episodio hemorrágico han ido disminuyendo en las últimas décadas [2], la hemorragia por varices sigue siendo una de las principales causas de muerte en estos pacientes, y la mortalidad a las 6 semanas tras un episodio hemorrágico aún se mantiene en niveles elevados (15%-20%) [3].

Las varices esófago-gástricas son la consecuencia fisiopatológica de la cirrosis y la hipertensión portal. La hipertensión portal es el resultado de un incremento del flujo venoso portal y de un aumento de la resistencia básicamente intrahepática a dicho flujo. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es un excelente marcador del grado de hipertensión portal y muy útil para estratificar según el nivel de riesgo a los pacientes con cirrosis [4]. Los valores de GPVH superiores a 10 mmHg definen la hipertensión portal clínicamente significativa, debido a que este valor de presión es el predictor más importante de desarrollo de varices y de descompensación de la enfermedad hepática [5].

Existen dos estrategias principales para la prevención primaria de hemorragia por varices en pacientes con cirrosis y varices. En primer lugar, la administración de los β -bloqueantes no selectivos, principalmente propranolol y nadolol, con el objetivo de reducir GPVH y reducir, por tanto el riesgo de rotura de varices y hemorragia [6]. En segundo lugar, las sesiones sucesivas de ligadura endoscópica con bandas, hasta que las varices han sido completamente erradicadas.

La profilaxis pre-primaria

Todos los pacientes diagnosticados de cirrosis deben ser evaluados por endoscopia para detectar la presencia de varices. El desarrollo de varices esófago-gástricas se produce a un ritmo del 7% al año [5]. Actualmente, no existe ningún agente farmacológico disponible para prevenir el desarrollo de varices en aquellos pacientes que no las han desarrollado. En el único estudio controlado realizado hasta ahora en esta indicación, los β -bloqueantes (timolol) fueron ineficaces en la prevención de varices en pacientes no seleccionados con cirrosis e hipertensión portal y se asociaron con un mayor número de efectos adversos [5]. Es muy posible que estudios actualmente en marcha, dirigidos a poblaciones de pacientes cirróticos seleccionados en base a un riesgo elevado de desarrollar varices y descompensación hepática mediante el GPVH, puedan finalmente demostrar la utilidad de tratar pacientes en el contexto de profilaxis pre-primaria. Por otra parte, es incuestionable que el tratamiento de la causa específica de la enfermedad hepática puede provocar la regresión de la cirrosis y prevenir el advenimiento de las complicaciones, de forma similar a lo que ocurre cuando el paciente con cirrosis alcohólica deja de consumir alcohol. En una reciente de prueba de concepto, en pacientes con cirrosis por hepatitis B, el tratamiento en fases iniciales con lamivudina en monoterapia redujo significativamente el GPVH, especialmente cuando se alcanzaba una respuesta virológica y una remisión bioquímica [7]. Además de tratar la causa específica de la enfermedad hepática, se ha propuesto recientemente un nuevo paradigma de tratamiento de pacientes con cirrosis, con el objetivo de retrasar las complicaciones y la prolongación de la supervivencia independientemente de la causa, mediante la combinación de medicamentos baratos y seguros disponibles en la actualidad [8], como estatinas, anticoagulantes y otros.

Profilaxis primaria: Estrategias abandonadas

Derivación quirúrgica versus no tratamiento

Se han realizado cuatro ensayos profilácticos de derivación portal quirúrgica, que de hecho fueron los primeros ensayos controlados aleatorios en hipertensión portal, incluyendo 302 pacientes, que han sido analizados en un meta-análisis [9]. A pesar de que la hemorragia por varices se redujo significativamente en el grupo de tratamiento, la supervivencia fue significativamente más baja. Además, el riesgo de encefalopatía hepática crónica o recurrente se incrementó significativamente en los pacientes derivados. Los resultados posteriores de Inokuchi, et al. de Japón [10], que comparaban procedimientos de desvascularización o derivación selectiva con no tratamiento, mostrando una reducción significativa en el riesgo de sangrado y la mortalidad con la cirugía profiláctica, no son probablemente clínicamente relevantes en la actualidad y adolecen de defectos en el método de aleatorización que complican la validez de los datos.

En vista de los datos de mortalidad y los efectos adversos graves, la cirugía de derivación profiláctica se ha abandonado en todo el mundo. Además, la posibilidad de realizar un trasplante de hígado es un elemento más a tener en cuenta para desechar la cirugía profiláctica de cualquier tipo en los pacientes cirróticos.

Escleroterapia versus no tratamiento

La escleroterapia consiste en la inyección de agentes esclerosantes dentro de las varices para lograr la obliteración de las mismas. El éxito de la escleroterapia endoscópica en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices llevó a una extensa evaluación de la escleroterapia para la prevención de la primera hemorragia por varices. Se llevaron a cabo 21 ensayos con un total de 1.922 pacientes [11]. La característica principal de estos ensayos fue la heterogeneidad estadísticamente significativa, tanto en la dirección y la magnitud del efecto del tratamiento en la hemorragia y la muerte, por lo que la interpretación correcta del meta-análisis es difícil [11]. Los primeros estudios publicados mostraban unos resultados prometedores con una reducción en la tasa de hemorragia y en la mortalidad global en algunos [11]; sin embargo, los estudios eran de mala calidad. Ensayos clínicos posteriores más grandes no confirmaron los beneficios y de hecho, algunos estudios sugerían que el tratamiento profiláctico con esclerosis era perjudicial. Vale la pena recordar que para evaluar los resultados de la escleroterapia hay que tener en cuenta que se trata de un tratamiento invasivo y costoso que se asocia a complicaciones potencialmente graves. Por lo tanto, la escleroterapia profiláctica tendría que ser claramente superior a no hacer tratamiento por un margen considerable, para poder recomendar su uso generalizado.

Las estrategias actuales

Los pacientes con varices pequeñas, especialmente aquellos con signos rojos y/o o con cirrosis Child-Pugh clase C, deben ser tratados con β -bloqueantes no selectivos para evitar un mayor crecimiento y el sangrado posterior [3]. El resto de pacientes con varices pequeñas pueden tratarse con β -bloqueantes, aunque las evidencias no son tan sólidas. En pacientes con varices medianas o grandes, tanto los β -bloqueantes como la ligadura endoscópica son eficaces y se consideran estrategias aceptables. Los β -bloqueantes reducen la presión portal a través de la reducción del gasto cardíaco y la vasoconstricción esplácnica. Por otro lado, la ligadura con bandas elimina mecánicamente las varices; sin embargo, es necesario un seguimiento periódico, puesto que la reaparición de las varices no es infrecuente.

Monoterapia

La ligadura de varices versus no tratamiento

En profilaxis primaria la ligadura se ha comparado con ausencia de tratamiento en 7 estudios [12]. El meta-análisis de estos ensayos clínicos mostró que la ligadura redujo tanto el riesgo de la primera hemorragia por hipertensión portal, como la mortalidad, en comparación con ausencia de tratamiento. Aunque la mayoría de los efectos adversos de la ligadura de varices (por ejemplo, dolor retroesternal y disfagia) fueron transitorios, dos pacientes fallecieron, uno por perforación esofágica relacionada con la inserción del sobretubo (que actualmente ya no se utiliza) y el otro por una hemorragia por úlcera esofágica secundaria al procedimiento, hecho que aunque poco frecuente, puede tener consecuencias graves.

β -bloqueantes versus no tratamiento

Existen 9 ensayos clínicos de profilaxis primaria (7 ensayos de propranolol y 2 de nadolol) en un total de 996 pacientes que utilizan el bloqueo β -adrenérgico en pacientes cirróticos con varices grandes [11]. Uno de los ensayos era claramente marginal, con una tasa de hemorragia en pacientes no tratados muy baja. Este estudio provoca una heterogeneidad estadísticamente significativa en la evaluación mediante meta-análisis del efecto del β -bloqueo en el primer sangrado por varices. Esta heterogeneidad desaparece cuando se excluye este estudio marginal del análisis. De todas formas, existió una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del riesgo hemorrágico con β -bloqueantes (del 25 al 15%), tanto si se incluía, como si se excluía el estudio marginal. El número de pacientes que necesitan ser tratados con β -bloqueantes para prevenir un episodio de sangrado es de 11. En la evaluación de la mortalidad no había heterogeneidad, pero aunque ésta se redujo con β -bloqueantes, la diferencia no fue estadísticamente significativa [11], aunque en otros meta-análisis si se ha observado diferencias en mortalidad [12].

Los β -bloqueantes han demostrado ser efectivos independientemente de la causa de la cirrosis y su gravedad, de la presencia de ascitis, y del tamaño de las varices en un análisis de datos individuales de pacientes procedentes de 4 de los ensayos anteriormente descritos [14]. Hay que tener en cuenta que la hemorragia puede ocurrir tras detener los β -bloqueantes, lo que sugiere que el tratamiento debe mantenerse de por vida [15]. Los β -bloqueantes pueden además evitar la hemorragia secundaria a gastropatía portal hipertensiva, lo que representa una considerable proporción de episodios de primera hemorragia en estos pacientes. Esta hecho fue demostrado en un solo estudio aleatorizado en el que el propranolol disminuyó la hemorragia aguda y crónica por gastropatía portal, comparado con no tratamiento [16]. Aunque los β -bloqueantes son también el tratamiento actualmente recomendado para la profilaxis de la primera hemorragia por varices gástricas [3], existen estudios recientes que sugieren que el tratamiento con la inyección de adhesivos tisulares (cianoacrilato) en la variz mediante endoscopia podría ser más efectivo [17]. Los efectos adversos de los β -bloqueantes suelen ser reversibles tras la suspensión de la droga y no se han descrito complicaciones fatales.

Los β -bloqueantes deben iniciarse a dosis bajas y aumentándose la dosis hasta la dosis máxima tolerada o hasta que la frecuencia cardíaca es de aproximadamente 55 latidos por minuto [18]. La respuesta farmacológica puede ser cuantificada mediante la medición del GPVH, siendo el objetivo del tratamiento hasta hace poco, la reducción del GPVH por debajo de 12 mmHg o en un 20% del valor basal. Recientemente, Villanueva, et al. [19] demostraron que la respuesta hemodinámica aguda a propranolol endovenoso podría utilizarse para predecir el riesgo a largo plazo de la primera hemorragia. Una reducción del GPVH de más del 10% del valor basal sería el mejor parámetro para definir la respuesta en profilaxis primaria. La utilidad de la respuesta hemodinámica aguda a los β -bloqueantes para predecir a largo plazo la respuesta al tratamiento ha sido también comprobada en dos estudios más pequeños de poblaciones mixtas para prevención primaria y secundaria [20, 21]. Esta estrategia, si puede ser clínicamente validada, podría ser útil en el futuro para la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes.

β -bloqueantes versus ligadura

Se han publicado 16 ensayos clínicos aleatorizados que comparan la ligadura endoscópica de varices esofágicas de alto riesgo (varices no pequeñas) con los β -bloqueantes [22]. La dosis media de propranolol utilizado en estos estudios fue de 75 ± 30 mg al día y ningún ensayo evaluó la respuesta hemodinámica mediante la evaluación de los cambios en el GPVH [23]. En el meta-análisis de estos estudios, la ligadura redujo significativamente el riesgo de hemorragia por varices en comparación con el propranolol (diferencia de riesgo relativo del 9,2%, 95% IC, 5,2-13,1) [22]. Sin embargo, la mortalidad en el mismo meta-análisis no fue diferente. Ningún estudio individual dentro de este meta-análisis mostró superioridad de los β -bloqueantes sobre la ligadura para prevenir la primera hemorragia. Cabe destacar que el procedimiento endoscópico puede provocar una hemorragia yatrogénica, que en este meta-análisis fue fatal en tres pacientes [22]. Recientemente, en un estudio realizado en Taiwan, se demostró que la combinación de nadolol y mononitrato de isosorbida tenía una eficacia similar a la ligadura [24].

En un estudio aleatorizado reciente se ha comprobado menos sangrado en pacientes tratados con carvedilol en comparación con la ligadura endoscópica [25]. El carvedilol es un β -bloqueante no selectivo con una débil actividad vasodilatadora debida a un bloqueo de los receptores α -1. La administración crónica de carvedilol en dosis diarias de entre 12,5 y 50 mg, resulta en una reducción del GPVH que oscila entre el 15,8% y 43%, mucho más potente que los β -bloqueantes clásicos. Sin embargo, este fármaco no había sido probado previamente en ensayos clínicos de profilaxis primaria o secundaria. El estudio de Tripathi, et al. [25] ha sido el primero llevado a cabo y también el primero en obtener una tasa de hemorragia significativamente menor en los pacientes asignados al β -bloqueante (carvedilol 12,5 mg/día), en comparación con los pacientes tratados con ligadura (10% vs 23%). No hubo diferencias significativas en la mortalidad global o la mortalidad relacionada con el sangrado entre los dos grupos. Seis pacientes del grupo de ligadura presentaron hemorragia como resultado de las úlceras de las bandas. Por otro lado, sólo se observaron efectos secundarios menores en el grupo de carvedilol. De todas formas, es posible que, una tasa de primera hemorragia del 10% a largo plazo con sólo 12,5 mg de carvedilol al día, sea un resultado demasiado bueno y bien podría ser atribuible a la casualidad, en vez del verdadero efecto farmacológico del carvedilol a estas dosis [23]. Los estudios actualmente en marcha con carvedilol podrán en un futuro próximo corroborar estos resultados.

La elección entre ligadura y β -bloqueantes en profilaxis primaria no está exenta de una cierta controversia. En la reciente 5ª conferencia de consenso de Baveno se concluyó que: "La elección del tratamiento se debe basar en los recursos locales y la experiencia, las preferencias y características del paciente, los efectos secundarios y las contraindicaciones" [3]. Probablemente la conclusión más importante a la hora de considerar los méritos de cada uno de los tratamientos en profilaxis primaria es que, aunque el sangrado es más frecuente con β -bloqueante, la mortalidad no es diferente. En general en nuestro entorno, la práctica habitual y la recomendación es que los β -bloqueantes deben ser la primera opción para la prevención primaria, y la ligadura sólo debe considerarse en casos de intolerancia o contraindicación. Los tratamientos preventivos, sobre todo en pacientes asintomáticos, deben ser fáciles de administrar, tener pocos o ningún efecto adversos grave y ser eficaces. Los β -bloqueantes cumplen estos criterios mejor que la ligadura, que puede resultar en una hemorragia mortal [26,27]. Claramente los β -bloqueantes tienen ventajas sobre la ligadura, incluyendo una administración más fácil, menor costo, no necesidad de personal especializado, la prevención del sangrado por gastropatía de la hipertensión portal y un mejor perfil de seguridad. Por otra parte, en pacientes con cirrosis, los β -bloqueantes tienen otros efectos terapéuticos beneficiosos que no se atribuyen a la reducción de la GPVH. En un seguimiento a largo plazo de un ensayo aleatorio controlado que comparaba la ligadura con bandas con los β -bloqueantes para la prevención secundaria de la hemorragia, se observó que, aunque la recidiva de la hemorragia fue más frecuente con β -bloqueantes, la supervivencia se incrementó en un 21%, lo que sugiere un efecto terapéutico adicional a la prevención de la hemorragia [28]. Un meta-análisis también sugiere que los β -bloqueantes reducen el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea, posiblemente a través de la reducción de la congestión intestinal [29]. Tal como

se ha señalado, un tema importante con los β -bloqueantes es el cumplimiento y el manejo de los efectos secundarios o intolerancia [26]. El papel del personal médico, especialmente de soporte, es muy importante a la hora de paliar estos problemas y mejorar la eficacia de estos fármacos.

La combinación de estrategias

β -bloqueantes versus nitratos y β -bloqueantes

Un ensayo aleatorizado publicado por primera vez en 1996 [30] y reevaluado en el año 2000 [31] demostró que la combinación de mononitrato de isosorbida y nadolol fue más efectivo que nadolol sólo para la prevención primaria de la hemorragia por varices. En este estudio, 146 pacientes con cirrosis y varices esofágicas, sin sangrado previo, fueron tratados durante 7 años. Dieciséis pacientes en el grupo de nadolol y 8 en el grupo de tratamiento combinado presentaron un episodio de sangrado ($p=0,02$). El riesgo acumulado de hemorragia fue del 29% en el grupo nadolol y el 12% para la combinación. Además el 5-mononitrato de isosorbida no aumentó la incidencia de complicaciones graves (insuficiencia hepática, el desarrollo de ascitis o insuficiencia renal). Cinco pacientes solicitaron la suspensión de los nitratos, debido a los efectos adversos. Sin embargo, los resultados del estudio multicéntrico controlado a doble ciego más reciente y con más pacientes fueron en sentido contrario [32]. En este estudio, 349 pacientes cirróticos con varices fueron asignados aleatoriamente a recibir propranolol y placebo ($n=174$) o propranolol y 5-mononitrato de isosorbide ($n=175$). No se observaron diferencias significativas en la probabilidad actuarial a 1 y 2 años de la hemorragia por varices entre los dos grupos (propranolol + placebo, 8,3% y 10,6%, respectivamente; propranolol + nitratos, 5% y el 12,5%, respectivamente). La supervivencia también fue similar. Los efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en el grupo propranolol más nitratos, principalmente debido a una mayor incidencia de dolor de cabeza. La combinación fue por otra parte, bien tolerada y no produjo ningún efecto perjudicial sobre la función renal.

Los β -bloqueantes previenen de forma efectiva la hemorragia por varices, pero en profilaxis primaria, la adición de nitratos no parece disminuir el bajo riesgo residual de sangrado en estos pacientes. Los datos actuales no apoyan pues el tratamiento farmacológico combinado en la profilaxis primaria del sangrado por varices esofágicas.

β -bloqueantes Versus β -bloqueantes y EBL

Está bien establecido el aumento de la eficacia global mediante el uso de β -bloqueantes en combinación con la ligadura de varices en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices [3]. Este efecto aditivo de la combinación ha sido estudiado en estudios controlados en la prevención primaria. Dos estudios más antiguos mostraron resultados contradictorios, pero presentaban problemas de pequeño tamaño muestral [33] o de inclusión de una proporción significativa de pacientes sin cirrosis [34]. En el ensayo más grande hasta ahora, Lo, et al. [35] asignaron aleatoriamente a 140 pacientes con cirrosis y varices de alto riesgo sin hemorragia previa a recibir nadolol más ligadura o nadolol sólo, siendo seguidos durante una mediana de 26 meses. Durante el seguimiento, 18 pacientes (26%) en el grupo combinado y 13 pacientes (18%) en el grupo nadolol experimentaron una hemorragia digestiva alta ($p=ns$). Se produjo una hemorragia por varices esofágicas en 10 pacientes (14%) en el grupo combinado y 9 pacientes (13%) en el nadolol ($p=ns$), falleciendo 16 pacientes en cada grupo. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo combinado que en el de nadolol (68% vs 40%, $p=0,06$). Se observaron complicaciones graves en dos pacientes (3%) del grupo combinado, por sangrado esofágico por úlcera y hemorragia por varices directamente inducida por la ligadura. El nadolol solo no causó efectos adversos graves, al reducirse o suspenderse en los pacientes que presentaban intolerancia. Los autores no evaluaron el GPVH y por lo tanto, no se conoce el número de pacientes no respondedores a los β -bloqueantes, que podrían haber sido buenos candidatos teóricos para la ligadura. Por lo tanto, en base a la evidencia actual, esta terapia combinada no está justificada en la prevención primaria de la hemorragia por varices.

Terapias futuras

La simvastatina, una estatina oral, ha demostrado recientemente que disminuye significativamente el GPVH en pacientes con cirrosis y mejora la perfusión del hígado. En un ensayo controlado aleatorio, 59 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal recibieron simvastatina 20 mg/día o placebo durante un mes [36]. La simvastatina redujo significativamente el GPVH (-8,3%), sin efectos adversos graves, tanto en los pacientes que recibieron β -bloqueantes (-11,3%), como en los que no (-5,9%). Por lo tanto, los efectos en la reducción del GPVH de la simvastatina son aditivos a los de los β -bloqueantes, hecho que abre las puertas a nuevas terapias combinadas. El mecanismo de acción parece estar centrado en la mejoría de la disfunción endotelial intrahepática, puesto que la simvastatina mejoró el aclaramiento hepático intrínseco y fraccionado del verde de indocianina, mostrando una mejoría en la perfusión y función hepática. Se precisan más estudios de eficacia a largo plazo de esta combinación, estudios que de momento están en curso en profilaxis secundaria.

Los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona también constituyen tratamientos potencialmente útiles en el futuro próximo. En un reciente meta-análisis que incluyó 19 ensayos controlados y 678 pacientes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores del receptor de la angiotensina reducían significativamente el GPVH cuando se comparaban con placebo [37]. No se detectaron efectos adversos en pacientes con cirrosis Child A; sin embargo, en pacientes con cirrosis descompensada existía el riesgo de presentar hipotensión e insuficiencia renal. Claramente, el uso de estos inhibidores y bloqueantes solos o en combinación con β -bloqueantes en pacientes seleccionados con cirrosis precisa de más estudios controlados.

En un plano más experimental, muy bajas dosis de sorafenib, un agente anti-angiogénico y anti-tumoral, han demostrado disminuir la presión portal en un 25% en ratas con cirrosis, actuando tanto en la fibrogénesis hepática, como en la disminución del flujo de sangre portal. Además, se observó un descenso del 18% de la circulación colateral porto-sistémica, lo que le confiere a este fármaco un importante potencial para la prevención y el tratamiento de la hipertensión portal [38]. Se precisan estudios clínicos en humanos para determinar si estos efectos que se observan en animales, ocurren en los pacientes cirróticos.

Conclusiones

La prevención de las complicaciones de la cirrosis y por lo tanto, la prolongación de la supervivencia de estos pacientes es un tema de gran actualidad y necesitado de buenos estudios clínicos. La posibilidad de diagnosticar con más facilidad la cirrosis y la hipertensión portal en estadios iniciales sin duda, facilitará este tipo de investigación. La opinión generalizada, en relación con la prevención primaria de la hemorragia por varices, es que los β -bloqueantes deben ser el tratamiento de primera línea y la ligadura debe ser ofrecida sólo en casos de intolerancia o efectos secundarios. Si el carvedilol es más efectivo que los β -bloqueantes clásicos, queda por determinar en las comparaciones directas en futuros ensayos controlados aleatorios. De todas formas, aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares que precisen carvedilol, pueden recibirlo sin ninguna duda respecto a su protección en relación a la hemorragia por varices. La combinación de β -bloqueantes con agentes vasodilatadores o con ligadura no ofrece beneficios adicionales en la prevención primaria. Los nuevos fármacos descritos como tratamientos de futuro, probablemente combinados a los β -bloqueantes, serán objeto de una intensa investigación en el próximo decenio.

Bibliografía

- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
- McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001;49:682-685.
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
- Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology* 2010;51:1894-1896.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624.
- Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:468-474.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Prolonging survival in patients with cirrhosis: old drugs with new indications. *Gastroenterology* 2010;139:1813-1815.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
- Inokuchi K. Improved survival after prophylactic portal non-decompression surgery for esophageal varices: a randomized clinical trial. Cooperative Study Group of Portal Hypertension of Japan. *Hepatology* 1990;12:1-6.
- Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
- Triantos C, Goulis J, Burroughs AK. Portal hypertensive bleeding. In *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*, edn 3. Edited by McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, Fennerty MB. Hoboken, NJ. Wiley-Blackwell; 2010:562-602.
- Chen W, Nikolova D, Frederiksen SL, et al. Beta-blockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who have never bleed. *J Hepatol* 2004;40:67.
- Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1532-1538.
- Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001;34:1096-1102.
- Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-1434.
- Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161-1167.
- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-832.
- Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009;137:119-128.

20. de-Madaria E, Palazon JM, Henandez FT, et al. Acute and chronic hemodynamic changes after propranolol in patients with cirrhosis under primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:507-512.
21. La Mura V, Abalde JG, Raffa S, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:279-287.
22. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, et al. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2842-2848.
23. Tsochatzis EA, Triantos CK, Burroughs AK. Gastrointestinal bleeding: Carvedilol-the best beta-blocker for primary prophylaxis? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:692-694.
24. Wang HM, Lo GH, Chen WC, et al. Comparison of endoscopic variceal ligation and nadolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in cirrhotic patients. *J Chin Med Assoc* 2006;69:453-460.
25. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-833.
26. Burroughs AK, Tsochatzis EA, Triantos C. Primary prevention of variceal haemorrhage: a pharmacological approach. *J Hepatol* 2010;52:946-948.
27. Triantos C, Vlachogiannakos J, Manolakopoulos S, et al. Is banding ligation for primary prevention of variceal bleeding as effective as beta-blockers, and is it safe? *Hepatology* 2006;43:196-197.
28. Lo GH, Chen WC, Lin CK, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology* 2008;48:580-587.
29. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009; 29:1189-1193.
30. Merkel C, Marin R, Enzo E, 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.
31. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:324-329.
32. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, 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.
33. Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob S, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2006;53:552-557.
34. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804.
35. Lo GH, Chen WC, Wang HM, et al. Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology* 2010;52:230-237.
36. Abalde JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-1658.
37. Tandon P, Abalde JG, Berzigotti A, et al. Renin-angiotensin aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010;53:273-282.
38. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology* 2009;49:1245-1256.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EN EL CIRRÓTICO

Cándid Villanueva, Angela Puente, Isabel Graupera

Unidad de Sangrantes. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

El pronóstico de la hemorragia aguda por rotura de varices esofágicas ha mejorado substancialmente con el tratamiento actual y la mortalidad se ha reducido desde tasas superiores al 40% a poco más del 20% de los casos.^[1] La recidiva hemorrágica es, junto al deterioro de la función hepática, uno de los principales determinantes de la mortalidad. A las 6 semanas del episodio inicial la tasa de recidiva se sitúa en el 40% de casos y la mitad de estos episodios ocurren dentro de la primera semana.^[2] En consecuencia, el tratamiento de la hemorragia varicosa no solo deberá conseguir el control del episodio inicial sino que también será preciso prevenir la recidiva precoz.^[3]

DETERMINANTES DE LA ROTURA VARICOSA

La hemorragia varicosa se produce como consecuencia de la rotura de la pared vascular, provocada por una tensión excesiva.^[4] La tensión ejercida por la pared varicosa es una propiedad intrínseca de dicha pared que se opone a la fuerza expansiva determinada por la presión y el diámetro vasculares. Cuando esta tensión es muy elevada, la rotura solo podrá ser evitada si existe un tejido de soporte competente alrededor de la variz que la proteja de nuevas distensiones.^[4] Una vez que ocurre la rotura varicosa, la magnitud de la hemorragia estará relacionada con distintos factores que incluyen la presión transmural, el área del orificio en la pared vascular y la alteración de la hemostasia.^[2] Ninguno de estos factores es estático y pueden modificarse por la propia hemorragia o por el tratamiento.^[5] Las distintas terapéuticas disponibles actúan sobre uno o más de estos factores. El tratamiento farmacológico y los tratamientos derivados actúan principalmente reduciendo la presión portal (y la varicosa), y los tratamientos endoscópicos obturando la lesión vascular al igual que otros métodos de tipo físico como el taponamiento o las prótesis expandibles.^[2] La presión portal, habitualmente determinada por el gradiente de presión portal o GPP, juega un papel relevante en la rotura varicosa e influye también en el curso evolutivo del episodio hemorrágico.^[6,7] Se ha sugerido que durante el episodio hemorrágico agudo, el GPP puede incrementar a consecuencia de distintos factores como la sobretansión o la reabsorción de la sangre vertida al intestino, lo que puede determinar una recidiva hemorrágica precoz.^[5] Por otra parte se ha demostrado que la somatostatina es capaz de prevenir estas fluctuaciones del GPP.^[8]

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VARICOSA

El tratamiento de cualquier hemorragia digestiva se basa en la reposición de la hipovolemia, la prevención de complicaciones y las medidas específicas para conseguir la hemostasia, lo que en caso de hemorragia varicosa incluirá la prevención de la recidiva precoz (figura 1).^[9] Los dos primeros puntos son independientes del origen de la hemorragia y requieren una actuación inmediata. Para el tratamiento hemostático específico será preciso establecer el origen de la hemorragia mediante la endoscopia urgente.^[10]

REPOSICION DE LA VOLEMIA

No se precisa una transfusión sanguínea para reponer la volemia. La hipovolemia se debe corregir utilizando otros expansores, como cristaloides o coloides, a un ritmo adecuado para prevenir las complicaciones derivadas de la hipoperfusión de los órganos vitales, lo que se conseguirá manteniendo una tensión arterial sistólica >100 mmHg, una presión venosa central de 0 a 5 mmHg y un volumen urinario >30 ml por hora.^[2,3] Una reposición excesiva de la volemia puede ocasionar un aumento de la presión portal que favorezca la recidiva hemorrágica por varices, por lo que es preciso ajustarla a una estrecha monitorización de los parámetros hemodinámicos en unidades con los requerimientos precisos para ello (UCI o semicríticos).^[8] El objetivo de la transfusión de Unidades de Concentrados de Hematíes debe estribar en mantener la hemoglobina sobre 8 g/dl o el hematocrito sobre 24% (dependiendo de factores como la comorbilidad o la edad).^[3] Esto permitirá una adecuada oxigenación tisular y evitará riesgos inherentes a la transfusión de derivados sanguíneos y a la excesiva expansión volémica.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar diversas complicaciones como consecuencia de un episodio hemorrágico (figura 1).^[10] Su prevención debe iniciarse de forma precoz, ya que se pueden producir rápidamente durante el curso de la hemorragia.

Broncoaspiración: Es particularmente frecuente en pacientes con disminución del nivel de consciencia como consecuencia del choque hipovolémico o de encefalopatía y en aquellos con sangrado masivo. El riesgo es más elevado durante la gastroscopia o durante los episodios de hematemesis.^[9] Para su prevención puede ser útil emplear una sonda nasogástrica para aspirar el contenido gástrico, así como una estrecha vigilancia por un personal experimentado de enfermería. También se debe valorar la posibilidad de intubación orotraqueal. Por otra parte, factores como la broncoaspiración, la hipovolemia mantenida o la multitransfusión pueden inducir un inadecuado intercambio gaseoso pulmonar.^[9] Se debe disponer de pulsioximetría continuada y de gastometría, mientras que la oxigenoterapia y la fisioterapia respiratoria deben formar parte del tratamiento.

Insuficiencia renal aguda: Hasta un 11% de los pacientes cirróticos con hemorragia presentan insuficiencia renal aguda.^[11] La severidad de la hipovolemia y de la insuficiencia hepática son determinantes para su desarrollo. Es transitoria en menos de la mitad de los casos y en algunos pacientes se puede establecer un síndrome hepatorenal tipo I o una necrosis tubular aguda. El deterioro de la función renal comporta un peor pronóstico y es un parámetro predictivo independiente de mortalidad.^[11] Se debe prevenir mediante una reposición adecuada de la hipovolemia y manteniendo la estabilidad hemodinámica. Deberá evitarse el uso de nefrotóxicos potenciales, así como las maniobras que puedan inducir hipotensión, como la paracentesis evacuadora total o los fármacos hipotensores, hasta 5-7 días después la estabilización.

Infecciones bacterianas: Son una reconocida complicación de la cirrosis. Su incidencia es mayor en pacientes con hemorragia digestiva en los que afecta a un 35% al 67% de casos.^[12] Su presencia se debe investigar de forma rutinaria.^[3] La PBE y la bacteriemia espontánea son las más comunes, seguidas de las de tracto urinario y las neumonías. Tanto la recidiva hemorrágica como la mortalidad aumentan en los pacientes que las desarrollan.^[12] Se ha sugerido que esto puede estar relacionado con la endotoxemia que puede inducir incrementos de la presión portal y alterar la hemostasia.^[13] En la actualidad, la profilaxis antibiótica es parte integral del tratamiento de la hemorragia en los pacientes cirróticos, ya que reduce la incidencia de infecciones y la recidiva precoz, y mejora la supervivencia.^[3] La descontaminación intestinal selectiva es una opción terapéutica racional, dado que estas infecciones con gran frecuencia se originan por gérmenes gram-negativos de origen entérico.^[13] En pacientes con avanzada insuficiencia hepática es preferible la administración parenteral de antibióticos de amplio espectro (como ceftriaxona).^[14]

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Casi la mitad de los pacientes cirróticos con hemorragia cumplen criterios de SRIS, que en la mayoría de casos se asocia con complicaciones sépticas.^[10] Sin un tratamiento adecuado, su desarrollo puede provocar fracaso multiorgánico y conducir al fallecimiento.

Obviamente la hemorragia digestiva en el contexto de la cirrosis puede desencadenar ascitis o encefalopatía. Con menor frecuencia la hemorragia aguda puede desencadenar otras complicaciones cardiocirculatorias (como angor o infarto hemodinámico, arritmias o insuficiencia cardíaca en pacientes con miocardiopatía de base), respiratorias (como atelectasias, distrés del adulto), coagulopatía por consumo o multitransfusión, y en pacientes alcohólicos puede ocurrir síndrome de privación o más raramente síndrome de Wernicke (que se debe prevenir con tiamina). La prevención y el manejo de estas eventualidades enfatiza la conveniencia de tratar a estos pacientes en unidades de vigilancia intensiva. Por otra parte, la malnutrición, frecuente en pacientes cirróticos, puede empeorar como consecuencia de la hemorragia o por la supresión de la ingesta oral por lo que es aconsejable reiniciarla sin demora una vez controlada la hemorragia.

TRATAMIENTO HEMOSTATICO ESPECÍFICO

Disponemos de distintas opciones para el tratamiento de la hemorragia aguda por varices entre las que se incluyen las endoscópicas, diferentes fármacos vasoactivos, el taponamiento esofágico, las de tipo derivativo y otras opciones quirúrgicas. Una terapéutica efectiva debe conseguir el control inicial de la hemorragia y prevenir la recidiva precoz dada su relevancia en el pronóstico definitivo.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico ofrece ventajas exclusivas como una disponibilidad inmediata o la independencia de equipos y de tecnología sofisticada. Hay distintas opciones para la elección de fármaco vasoactivo (figura 2):

Vasopresina: Reduce la presión portal y la varicosa mediante una marcada vasoconstricción esplácnica, aunque también causa vasoconstricción sistémica por lo que puede inducir isquemia miocárdica y en otros territorios lo que obliga a suspender el tratamiento en un 25% de los casos.^[15] La adición de **nitroglicerina** logra un mayor control de la hemorragia con un menor número de complicaciones. Sin embargo, esta terapéutica está en desuso al existir mejores alternativas.

Terlipresina: Es un derivado sintético de la vasopresina de acción más prolongada, que en estudios comparativos con tratamiento no activo ha demostrado un mayor control de la hemorragia y ha reducido los requerimientos transfusionales.^[15] Además es el único fármaco que ha demostrado disminuir la mortalidad.^[15]

Somatostatina: Reduce la presión portal induciendo vasoconstricción esplácnica selectiva sin efectos sistémicos apreciables y evita, además, las fluctuaciones del GPVH inducidas por diferentes estímulos durante la hemorragia aguda.^[11] Su vida media es muy corta por

lo que se debe administrar en infusión continua. Los bolus provocan un descenso del GPVH mucho más pronunciado que solo dura escasos minutos. Estudios comparativos frente a placebo, alguno con problemas metodológicos, han resultado heterogéneos.^[15] Sin embargo, el hecho de que diferentes estudios hayan demostrado que la somatostatina es más eficaz que la vasopresina y equivalente a terlipresina y a escleroterapia, constata fehacientemente la eficacia clínica de este fármaco.^[15] Habitualmente se administra un bolus inicial de 250g seguido de una infusión continua de 250g/h. Se ha demostrado que la utilización de dosis doble (500g/hora) es más eficaz en pacientes en los que la endoscopia evidencia hemorragia activa de las varices esofágicas.^[2] El **octreótido** y el **vapreótido** son análogos de la somatostatina con una vida media más prolongada que han demostrado ser más eficaces que placebo al asociarlos con terapéutica endoscópica.^[16]

La eficacia de la somatostatina y de la terlipresina en el control inicial de la hemorragia por varices es similar y superior al 80%.^[15] Cuando se administran durante 5 días previenen la recidiva precoz con una eficacia similar a la escleroterapia y con menos efectos adversos.^[15] La principal ventaja de la somatostatina frente a la terlipresina es su práctica ausencia de efectos secundarios graves.

El tratamiento farmacológico se debe iniciar de forma precoz ante la sospecha de una hemorragia varicosa, incluso antes de la endoscopia diagnóstica.^[3] De esta forma la somatostatina disminuye la incidencia de sangrado activo en la gastroscopia, se facilita la terapéutica endoscópica y mejora el control permanente de la hemorragia.^[17] También se ha sugerido que la administración precoz de glipresina, ya durante el traslado al hospital, puede mejorar la supervivencia.^[18]

Tratamiento endoscópico

La ligadura variceal es en la actualidad el tratamiento endoscópico de elección, aunque en determinadas circunstancias también se puede emplear la escleroterapia.

Escleroterapia: Su eficacia es del 85-90% en el control inicial de la hemorragia, con tasas de recidiva precoz del 10% al 15%. Su principal inconveniente es la posibilidad de inducir complicaciones graves, tanto locales (úlceras, estenosis y perforación) como sistémicas (bacteriemia, derrame pleural y mediastinitis).^[19] Un meta-análisis de estudios comparativos entre esclerosis y fármacos vasoactivos, incluyendo 15 estudios con más de 1.200 pacientes, muestra que los fármacos vasoactivos son tan efectivos como la esclerosis para el control permanente de la hemorragia, con similar supervivencia y menores tasas de complicaciones.^[20] Sin embargo, se ha constatado que la asociación de escleroterapia urgente al tratamiento con fármacos vasoactivos mejora significativamente la eficacia del tratamiento farmacológico.^[21]

Ligadura endoscópica: El meta-análisis de los estudios controlados comparando ligadura electiva con esclerosis, muestra que en el subgrupo de pacientes con sangrado varicoso activo la ligadura es tan eficaz como la esclerosis para el control de la hemorragia.^[19] El único estudio controlado que comparó específicamente ambas técnicas endoscópicas como tratamiento de primera línea para el control de la hemorragia activa, objetivó mayor eficacia con ligadura y con menor tasa de complicaciones.^[22]

Asociación del tratamiento farmacológico y endoscópico

La combinación del tratamiento endoscópico y farmacológico mejora la eficacia obtenida empleando únicamente una sola de estas opciones terapéuticas. La adición de fármacos vasoactivos mejora el control permanente de la hemorragia obtenido empleando únicamente tratamiento endoscópico, aunque no la supervivencia, según constató el meta-análisis de los estudios controlados incluyendo más de 900 pacientes.^[16] Dada la similar eficacia y mayor seguridad de los fármacos en estudios comparativos frente a esclerosis, se había sugerido la posibilidad de añadir un tratamiento endoscópico al farmacológico solo cuando este fracasa.^[20] Sin embargo, la adición de esclerosis mejora significativamente la eficacia de los fármacos en el control permanente de la hemorragia, aunque también aumenta la tasa de complicaciones.^[21] Un reciente estudio demuestra que como terapéutica endoscópica asociada a fármacos vasoactivos, la ligadura mejora significativamente la eficacia de la esclerosis y disminuye además la tasa de complicaciones.^[23] Todo ello indica que en la actualidad, la combinación de fármacos vasoactivos y ligadura es la primera opción terapéutica en la hemorragia varicosa aguda. Esta asociación terapéutica es recomendada como tratamiento de primera elección en distintas reuniones de consenso de diferentes ámbitos.

Fracaso del tratamiento de primera línea

Hasta un 10% a 15% de los pacientes tratados con fármacos vasoactivos, ligadura variceal y antibióticoterapia profiláctica, presentan persistencia o recidiva hemorrágica precoz.^[15] En estos pacientes, el tratamiento de rescate se puede individualizar según la gravedad de la recidiva y el grado de insuficiencia hepática. En principio el TIPS es el tratamiento de elección para el manejo del fracaso. Se ha empleado el TIPS para el rescate de la hemorragia varicosa no controlada con el tratamiento de primera línea en 13 estudios de cohortes que han incluido en total más de 400 pacientes.^[24] En ellos se ha constatado que el tratamiento derivativo mediante TIPS consigue el control de la hemorragia en más del 90% de estos pacientes y ha desplazado a la cirugía derivativa dada su menor morbilidad y complejidad.^[24] Demorar la implantación del TIPS empeora el deterioro hemodinámico y de la función hepática e incrementa el riesgo de complicaciones. Sin embargo, en determinadas circunstancias como en caso de recidiva leve y avanzado deterioro de la función hepática, se puede optar por intensificar la medicación vasoactiva (optimizando la dosis de somatostatina o asociando a esta la terlipresina) y/o una segunda sesión de terapia endoscópica.^[25]

El taponamiento esofágico con balón de Sengstaken está indicado en los casos de hemorragia masiva, con el fin de estabilizar hemodinámicamente al paciente hasta realizar un tratamiento definitivo. Consigue en control de la hemorragia en más del 90% de casos, aunque de forma transitoria y con un alto riesgo de complicaciones graves como úlceras esofágicas y neumonía aspirativa hasta en un 20% de los pacientes por lo que no debe mantenerse más de 24 horas.^[26] Está indicado en casos de hemorragia masiva, como puente hasta realizar un tratamiento definitivo. Es preferible colocarlo con intubación orotraqueal. El empleo transitorio de prótesis esofágicas autoexpandibles, recubiertas y extraíbles, puede ser una alternativa eficaz en las hemorragias refractarias, según sugieren iniciales estudios piloto.^[27,28] El valor definitivo de esta tratamiento como alternativa al taponamiento o incluso al TIPS en determinados casos, esta por establecer.

La contribución de la coagulopatía al curso de la hemorragia por varices ha sido poco estudiada. Se ha demostrado que la desmopresina no es de utilidad. Se puede considerar la transfusión de plasma o plaquetas en determinados casos con severa coagulopatía y/o trombocitopenia. Se había sugerido que la adición de factor VII recombinante activado al tratamiento endoscópico y farmacológico podía mejorar el control de la hemorragia en los pacientes con mayor deterioro de la función hepática.^[29] Sin embargo, un ulterior estudio controlado en esta población no demostró la utilidad del factor VIIa recombinante.^[30]

Prevención del Fracaso terapéutico

A pesar de la gran eficacia del TIPS para el rescate de la hemorragia refractaria, la mortalidad media con este tratamiento de rescate es del 35% a las 6 semanas.^[24] La recidiva hemorrágica precoz comporta, en estos pacientes, un mayor deterioro de la función hepática y un mayor riesgo de fracaso multiorgánico, lo que puede comprometer la supervivencia incluso consiguiendo una hemostasia efectiva. Identificar a los pacientes con alto riesgo de fracaso permite la opción de un tratamiento de rescate que evite la recidiva y pueda mejorar la supervivencia. Son factores pronósticos de fracaso del tratamiento de primera línea: la presencia de hemorragia activa durante la endoscopia, la presencia de infección bacteriana, una avanzada insuficiencia hepática, la trombosis portal y una presión portal >20 mmHg determinada precozmente.^[2,31] Por otra parte, el propio fracaso terapéutico, la insuficiencia renal, una avanzada insuficiencia hepática, la presencia de infección bacteriana o de hepatocarcinoma, la edad y la presión portal >20 mmHg son factores pronósticos de mortalidad.^[2,31]

Distintas evidencias indican que la presión portal juega un papel determinante en el curso evolutivo del episodio hemorrágico. Determinadas elevaciones de la presión portal a consecuencia de distintos factores como la sobretansión o la reabsorción de la sangre vertida al intestino, pueden determinar una recidiva precoz.^[5-8] Se ha demostrado que la somatostatina es capaz de prevenir estas fluctuaciones de la presión portal, lo que puede ser debido a la inhibición de la secreción de péptidos vasoactivos implicados (figura 3).^[8] La determinación precoz del gradiente de presión portal (GPP) durante la hemorragia aguda, permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de evolucionar con hemorragia no controlada.^[6] Se ha observado que con un GPP >20 mmHg (o >16 mmHg en otros estudios) aumenta el riesgo de persistencia o recidiva precoz, así como la mortalidad.^[6,7]

Se ha sugerido que la descompresión portal precoz mediante TIPS puede ser útil en pacientes con alto riesgo de fracaso, como aquellos con un GPP >20 mmHg.^[32] En un estudio controlado realizado hace unos años el empleo de TIPS precoz en estos pacientes redujo de forma significativa la tasa de recidiva situándola a un nivel comparable al de los pacientes de bajo riesgo indicado por un GPP <20 mmHg.^[32] Recientemente un estudio multicéntrico internacional sugiere que la colocación precoz de un TIPS recubierto a paciente con criterios clínicos de alto riesgo de fracaso puede mejorar la supervivencia de forma significativa.^[33] Por tanto, la colocación precoz de un TIPS puede ser el tratamiento elección en pacientes con alto riesgo de fracaso aunque esto debe ser confirmado en futuros estudios. Dada la alta tasa de control permanente de la hemorragia conseguida con el actual tratamiento de primera línea con fármacos vasoactivos, ligadura endoscópica urgente y profilaxis antibiótica, superior al 80% de casos,^[31] un punto esencial es definir con precisión que criterios determinan de forma exacta un alto de riesgo de fracaso con este tratamiento ya que un 85%-90% de los pacientes no requieren tratamientos más invasivos.

CONCLUSIONES

Ante un episodio de hemorragia digestiva en un paciente con sospecha de cirrosis e hipertensión portal se debe iniciar de forma lo más precoz posible un tratamiento farmacológico, para el que tanto somatostatina como glipresina son alternativas de primera elección (figura 4). Una vez remontada la situación hemodinámica y con la mayor celeridad posible, se procederá a practicar una endoscopia urgente. Cuando esta establezca el diagnóstico de hemorragia por varices esofágicas, está indicado practicar tratamiento endoscópico urgente con ligadura, o si esta no fuera posible con esclerosis. Es recomendable mantener el tratamiento farmacológico los primeros 5 días para prevenir la recidiva precoz. Cuando esto fracase se debe valorar un tratamiento de rescate mediante TIPS. El taponamiento esofágico está indicado en casos de hemorragia masiva, como puente hasta realizar un tratamiento definitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38(3):599-612
2. Bosch J, Albillos A, Abrales JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, García-Pagán JC, Genescà J, Monescillo A, De la Peña J, Ruiz del Arbol L, Villanueva C. Documento de consenso. Hipertensión Portal. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(suppl.5):1-26.
3. 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.
4. Polio J, Groszmann R.J. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986;6:318-331. 1981;80:800-809.
5. McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N, Burroughs AK. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995;36:100-103.
6. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology* 1991;100:1403-1410.
7. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117(3):626-31.
8. Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001;121(1):110-7.
9. Burroughs AK. General management of the cirrhotic patient with acute variceal bleeding. In: De Franchis R, Ed. *Proceedings of the third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapy Strategies*. Oxford: Blackwell Science Limited 2001; 135-142.
10. Villanueva C, Aracil A, López-Balaguer JM, Balanzó J. Tratamiento del episodio agudo de hemorragia digestiva varicosa. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(Supl 1):49-56.
11. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671-6.
12. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
13. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556-563.
14. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs Ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
16. Bañares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
17. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495-9.
18. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-868.
19. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-7.
20. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: A Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277-1291.
21. Villanueva C, Ortiz J, Sabat M, Gallego A, Torras X, Soriano G, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1999;30:384-9.
22. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:1101-4.
23. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, Gallego A, Torras X, Soriano G, Sáinz S, Benito S, Balanzo J. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560-567.
24. Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis* 1999;19:457-73.
25. Villanueva C, Planella M, Aracil C, López-Balaguer JM, González B, Miñana J, Balanzó J. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 2005;100:624-630.

26. Avgerinos A , Armonis A . Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage . Scand J Gastroenterol Suppl 1994;207:11–6.
27. Hubmann R , Bodlaj G , Czompo M et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding . Endoscopy 2006;38:896–901.
28. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. Gastrointest Endosc 2010;71:71-78.
29. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized, double-blind trial. Gastroenterology 2004;127:1123-1130.
30. Bosch J, Thabut D, Albillos A et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. Hepatology 2008;47:1604–14.
31. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, Bosch J & Spanish Cooperative Group for Portal Hypertension and Variceal Bleeding. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. J Hepatol. 2008;48:229-36.
32. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, Peñate M, Cruz A, Peña E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. Hepatology 2004;40:793-801.
33. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. N Engl J Med 2010; 362:2370-2379 June 24, 2010

FIGURA 1.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA VARICOSA AGUDA

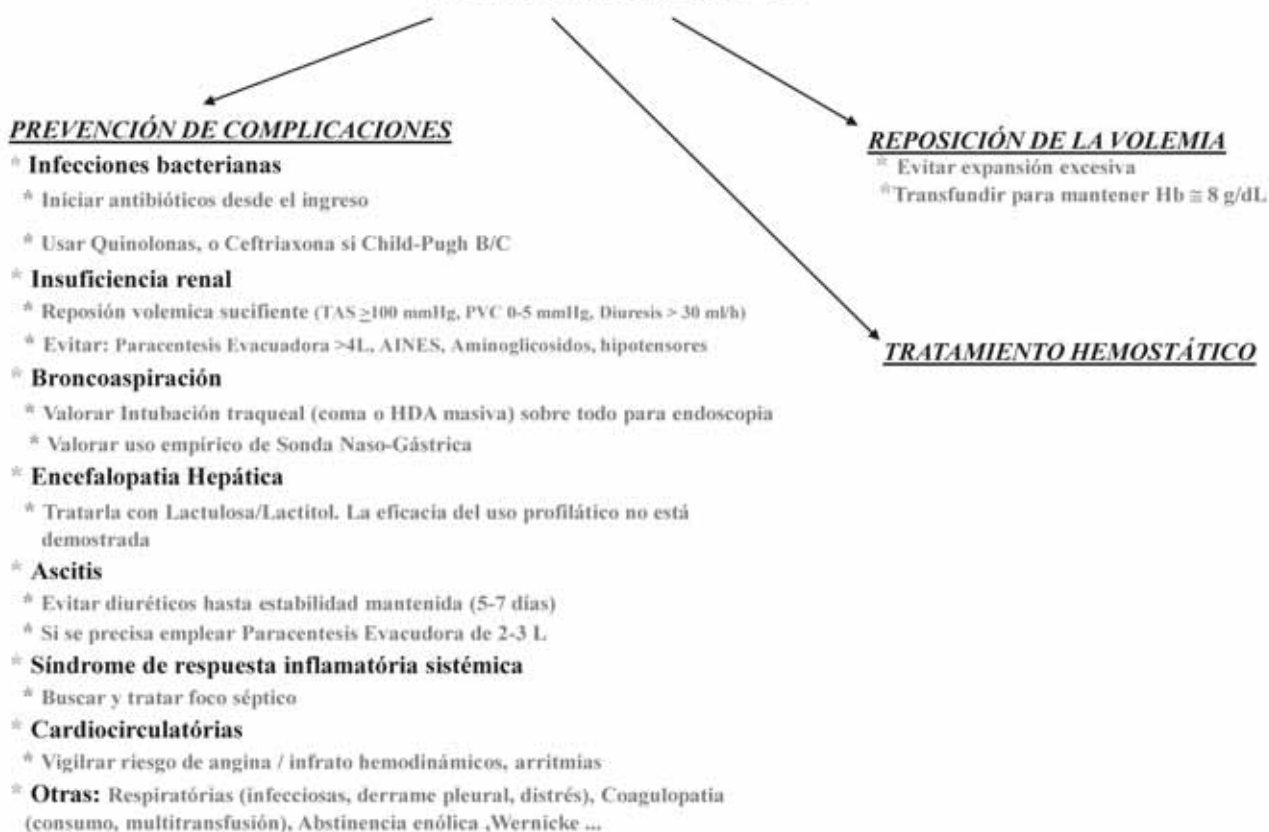
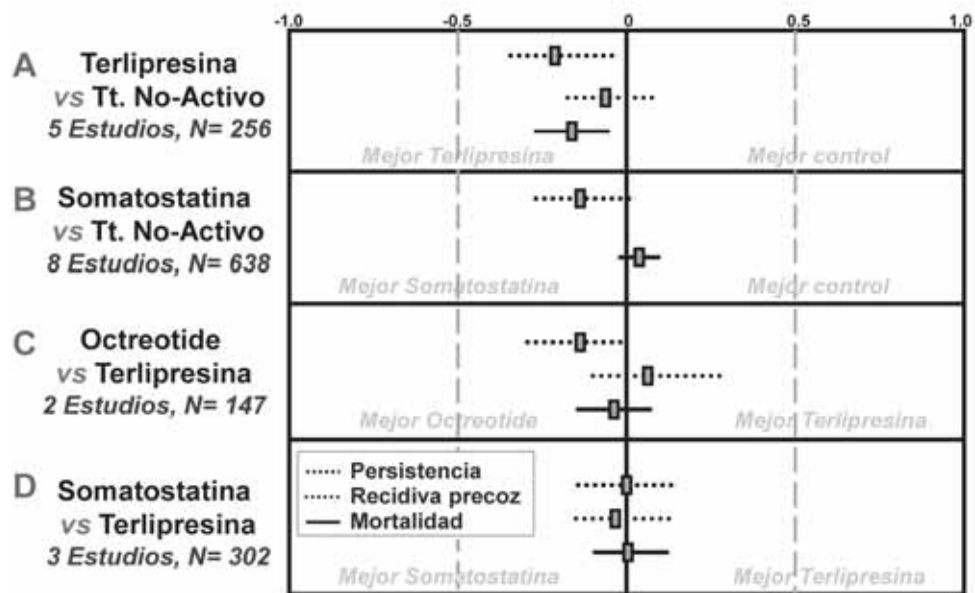


FIGURA 1.

El tratamiento de la hemorragia varicosa comprende tres apartados: la reposición de la hipovolemia, la prevención de complicaciones y el tratamiento específico para conseguir la hemostasia. La tabla recoge algunas medidas ampliamente aceptadas en los 2 primeros puntos.

ELECCIÓN de FÁRMACO VASOACTIVO



D'Amico et al. *Sem Liver Dis* 1999;19:475-504. Corley et al. *Gastroenterology* 2001;120:946-954.

FIGURA 2.

Metaanálisis de los estudios randomizados comparando terlipresina y somatostatina contra grupos control sin tratamiento activo (A, B), y de los estudios randomizados comparando octreotide y somatostatina contra terlipresina (C, D).

FIGURA 3.

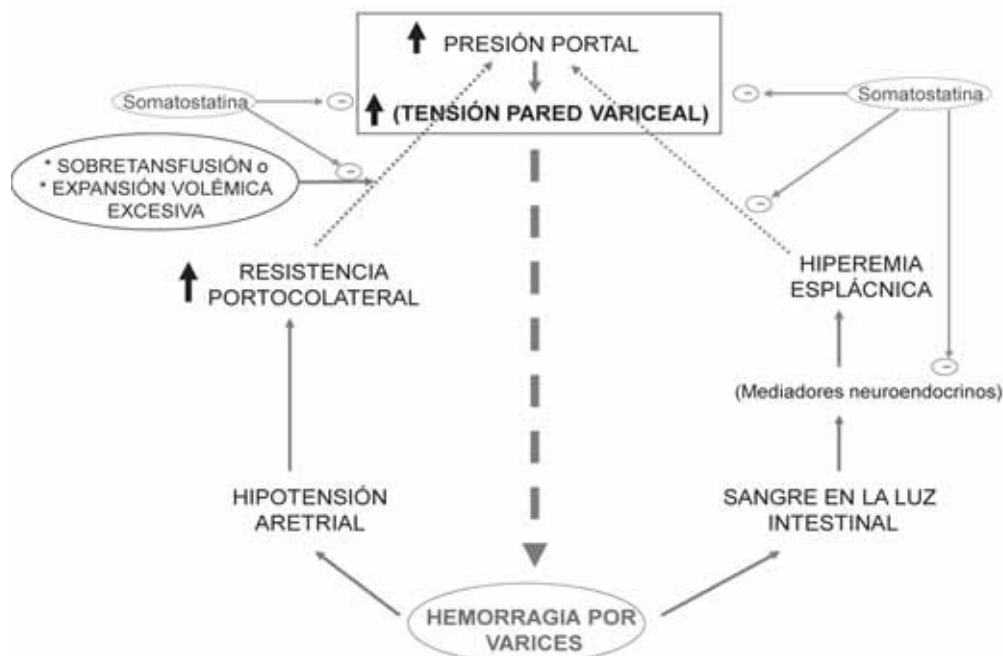


FIGURA 3.

Durante la hemorragia aguda se pueden producir elevaciones transitorias del GPVH a consecuencia de factores como la sobretansfusión o la reabsorción de la sangre vertida al intestino. Estos incrementos del GPVH pueden determinar una recidiva precoz. La somatostatina puede evitar estas fluctuaciones.

FIGURA 4.

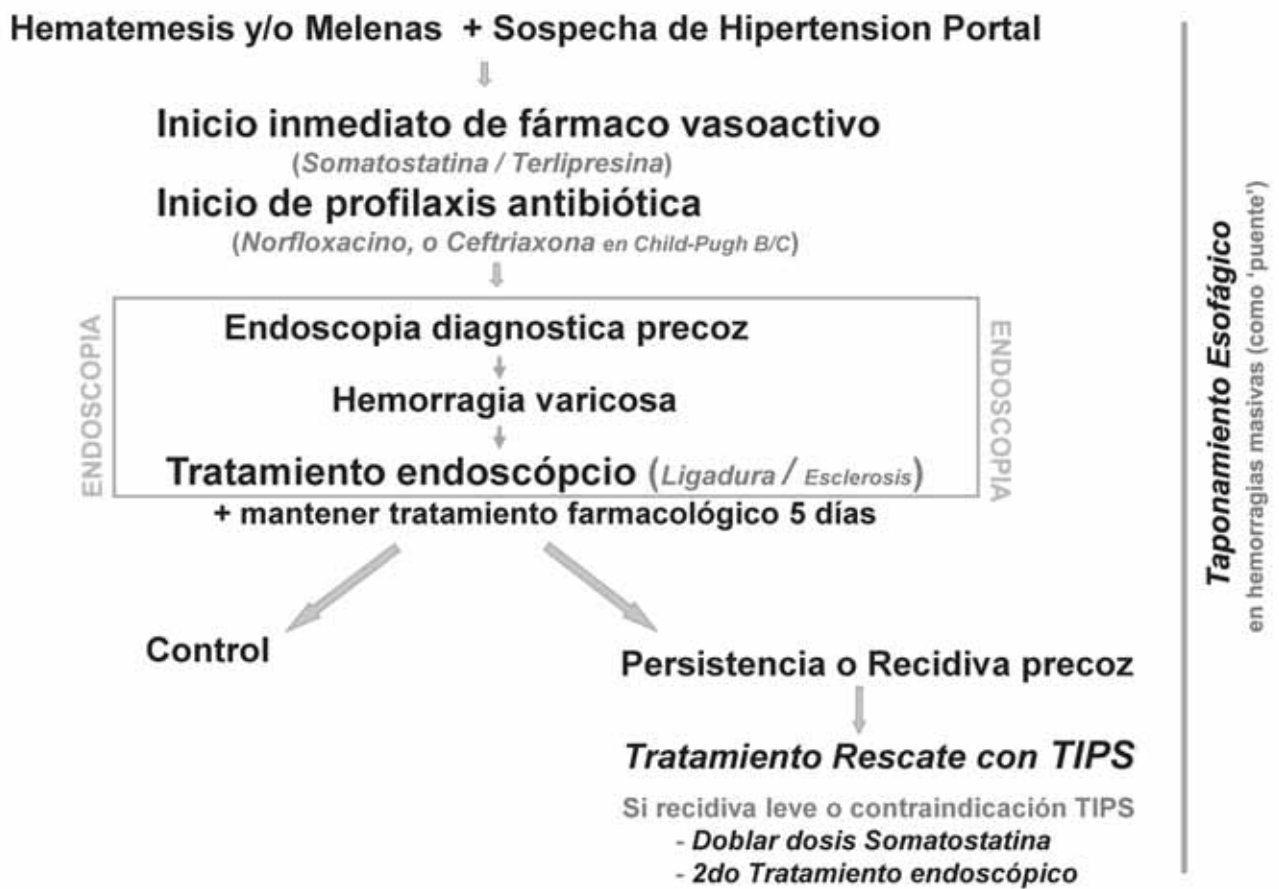


FIGURA 4.

Anagrama del tratamiento actual de la hemorragia aguda por varices esofágicas.

HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRRÓTICA

Juan Carlos García-Pagán

Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Servicio de Hepatología. IMDIM.

Hospital Clínic. IDIBAPS and CIBERehd. Barcelona

La cirrosis hepática constituye la causa de más del 90% de los casos de hipertensión portal en los países occidentales. El 10% restante de casos de hipertensión portal, que también se ha definido como hipertensión portal no cirrótica, se reparte entre trombosis del eje esplenoportal, obstrucción al flujo venoso hepático o síndrome de Budd-Chiari, hipertensión portal idiopática y una amplia miscelánea de enfermedades. En la presente revisión nos centraremos en dos de estas entidades que comparten, en múltiples ocasiones, una etiología similar, la trombosis del eje espleno-portal no tumoral no asociada a cirrosis y el síndrome de Budd-Chiari.

TROMBOSIS DEL EJE ESPLENOPORTAL

ETIOLOGÍA

En ausencia de un tumor maligno que invada o comprima el eje esplenoportal, la trombosis es el mecanismo etiopatogénico más frecuente que ocasiona la obstrucción venosa. Según las series estudiadas en un 7%-22% de los pacientes con trombosis portal no se identifica una condición protrombótica (trombosis portal idiopática)(1). No obstante, en el resto de ocasiones en un 40% de casos existe un factor local desencadenante y en un 60% de casos restantes factores trombogénicos sistémicos(2). En más de un 15 % de estos pacientes coexisten factores etiológicos múltiples. Ello apoya la teoría que considera la trombosis venosa portal como una enfermedad multifactorial (3) (Tablas 1) Por ello, el estudio de la presencia de factores trombogénicos sistémicos se debe llevar a cabo aún habiendo sido reconocida la existencia de factores locales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El episodio agudo puede ocasionar un cuadro característico con múltiples manifestaciones clínicas (trombosis portal aguda), pero más frecuentemente este momento pasa inadvertido en la historia del paciente y la trombosis portal se diagnostica en fases avanzadas, cuando el paciente ha desarrollado una cavernomatosis portal con sus complicaciones.

Trombosis portal aguda

La principal manifestación suele ser el dolor abdominal, con frecuencia irradiado a espalda. Pueden aparecer síntomas inespecíficos como fiebre sin foco, síntomas dispépticos (náuseas y plenitud postprandial) y malestar general. Cuando el diagnóstico se demora y la trombosis se extiende hacia las arcadas venosas mesentéricas aparece isquemia intestinal (dolor abdominal, íleo intestinal). Si se prolonga durante varios días, desembocará en una necrosis isquémica intestinal, cuya mortalidad se encuentra entre 20-50% de los casos por peritonitis secundaria y fallo multiorgánico. Debe sospecharse ante un cuadro de dolor abdominal, hematoquecia y signos de peritonismo en la exploración abdominal, líquido libre intraabdominal y acidosis metabólica con insuficiencia renal y pulmonar. La aparición de una estenosis intestinal puede ser la secuela tardía de la isquemia venosa mesentérica.

Las consecuencias que la trombosis aguda venosa portal tiene sobre el hígado son mínimas o inexistentes, excepto cuando la trombosis tiene lugar sobre un hígado cirrótico. Los parámetros analíticos de función hepática, albúmina y tiempo de protrombina muestran mínimas alteraciones.

Trombosis portal crónica

El diagnóstico más frecuente de una cavernomatosis portal o trombosis portal crónica se llega a partir de su hallazgo fortuito durante el estudio de un paciente con trombopenia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal detectados por endoscopia e incluso por una ecografía abdominal indicada por otro motivo.

Un reciente estudio multicéntrico retrospectivo realizado en nuestro país, más del 60% de los pacientes que sobreviven una trombosis portal aguda y no logran recanalizar el eje espleno-portal desarrollan varices gastroesofágicas en los dos años posteriores al episodio agudo (4). Las varices pueden aparecer tan precozmente como al mes del episodio de agudo. Por esta razón, parece razonable recomendar la realización de una endoscopia precoz (a los 2-3 meses del episodio de agudo) para descartar la presencia de varices y repetirla a los 9-12 meses si la primera resultó negativa, ya que en nuestra experiencia, pacientes sin varices en una endoscopia precoz pueden desarrollarlas en los siguientes 9-12 meses y en ocasiones su presencia se establece como consecuencia de un episodio

hemorrágico. En caso de que esta segunda endoscopia sea negativa, si bien no existen estudios que sustenten esta práctica, recomendamos iniciar un screening cada 2-3 años de forma semejante a la que se realiza en los pacientes cirróticos con hipertensión portal (5). A pesar de que estas hemorragias pueden ser muy graves, la mortalidad es menor que la que se observa en pacientes cirróticos con cavernomatosis portal.

Colangiopatía portal

En pacientes con trombosis portal de larga evolución, empiezan a identificarse cada vez con más frecuencia anomalías de la vía biliar intra y extrahepática y de la vesícula biliar lo que se ha denominado colangiopatía portal (6). El mecanismo fisiopatológico más aceptado de su aparición es la compresión de la vía biliar por las grandes colaterales periportales que crecen en la zona hilar y perivesicular. No obstante, no se puede descartar la existencia de lesiones isquémicas de la vía biliar. Lo más probable, no obstante, es que ambos mecanismos coexistan.

Cuando se busca intencionadamente, mediante pruebas de imagen como la colangioRNM, la prevalencia de colangiopatía portal es muy elevada (superior al 80% en diferentes series) (6). Estas alteraciones pueden aparecer muy precozmente en la evolución del cuadro de trombosis portal. Se han objetivado al año de presentar un episodio de trombosis portal aguda no recanalizada. Sin embargo, tan sólo alrededor del 20-30% de pacientes en las series estudiadas, estas alteraciones son sintomáticas en forma de ictericia, dolor abdominal, litiasis biliar y colangitis. Mucho más frecuente es la aparición de moderadas elevaciones de las enzimas de colestasis con bilirrubina normal y una discreta elevación de las transaminasas.

Otros síntomas

Los pacientes con cavernomatosis portal también pueden presentar ascitis que suele asociarse a la existencia de factores desencadenantes (hemorragia digestiva alta, infección) y su manejo terapéutico suele ser fácil. En caso de ascitis de difícil tratamiento debe descartarse siempre una causa sobreañadida. De forma semejante a los pacientes cirróticos, en la cavernomatosis portal también puede desarrollarse encefalopatía hepática mínima (7). La encefalopatía clínica se ha reportado mucho menos frecuentemente pero puede suceder. En la analítica se puede observar un ligero déficit del tiempo de protrombina y ligero ascenso de las transaminasas con mínimos cambios histológicos en la biopsia hepática probablemente sugestivos de alteraciones de la perfusión hepática a pesar de la dilatación arterial compensatoria. La presencia de una marcada esplenomegalia puede ocasionar saciedad precoz o disconfort abdominal.

DIAGNOSTICO

Son varias las pruebas de imagen disponibles para el estudio de la trombosis del eje esplenoportal. La ecografía Doppler abdominal (ECO) llevada a cabo por un facultativo con experiencia e informado sobre la sospecha del cuadro, es la técnica de elección por su alta sensibilidad y ausencia de efectos secundarios. El diagnóstico queda demostrado por la ausencia, estasis, turbulencia, inversión del flujo o presencia de material trombotico endoluminal. Permite además valorar la existencia de vasos colaterales y esplenomegalia. La tomografía axial computerizada (TAC) incluso puede ayudar en identificar el momento evolutivo de la trombosis, ya que en la fase aguda, se objetiva una mayor densidad endoluminal previa a la administración del contraste endovenoso y la ausencia de colaterales de gran tamaño portoportales o portosistémicas. Por otra parte la visualización de neovasos en torno al tronco portal (cavernoma) son propios de fases avanzadas. La resonancia magnética nuclear (RMN) permite además evaluar la colangiopatía secundaria a compresión por circulación colateral (Figura 1). Con la utilización de forma combinada de todas estas técnicas tan solo permanecerán sin diagnosticar una minoría de casos. La biopsia hepática no tiene valor diagnóstico, si bien en ocasiones es útil para descartar una enfermedad hepática.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

En estadios precoces, la necrosis intestinal es la complicación mas grave, con una mortalidad entre el 20-50% incluso con la resección quirúrgica del segmento afecto. En estadios avanzados con cavernomatosis portal, la principal complicación es la hemorragia por varices. El tamaño de las varices así como los antecedentes previos de hemorragia son factores predictivos de presentar una hemorragia por varices. Otras posibles complicaciones son la trombosis recurrente, cuyo principal factor predictivo es la presencia de una enfermedad procoagulante subyacente, y las complicaciones derivadas de la compresión de la vía biliar por los vasos neoformados a nivel portal (colangiopatía portal).

En más del 50 % de casos la causa de la muerte no guarda relación directa con la TVP, en un 25% de casos lo hacen por hemorragia digestiva y en el 25% restante por trombosis extensa o recurrente.

TRATAMIENTO

Trombosis venosa portal aguda

En estadios iniciales la anticoagulación está indicada siempre ya que la repermeabilización espontánea es infrecuente. Si bien las series publicadas son escasas y pequeñas, con esta actitud se ha reportado un índice de repermeabilización de hasta en el 50% de los casos (8). En nuestra experiencia personal, un 46% de los pacientes que recibieron anticoagulación, dentro de las dos primeras semanas después de iniciar los síntomas, lograron una repermeabilización parcial o completa del eje esplenoportal (4;8). La anticoagulación debería iniciarse lo más precozmente posible, entendiendo como tal si existen todavía síntomas atribuibles al cuadro de trombosis o nos encontramos en las 4 primeras semanas de evolución del cuadro. 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. 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 colocación de un TIPS para mantener un flujo elevado en la vena porta se ha propuesto, pero no existen estudios que evalúen si estas técnicas invasivas ofrecen ventajas superiores a la anticoagulación precoz. Es recomendable prolongar la anticoagulación hasta 6 meses debido a que la repermeabilización puede tener lugar hasta 4-6 meses después de iniciado el tratamiento (8). 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 (5). En pacientes en los que no se dan estas circunstancias, la decisión de mantener la anticoagulación de forma indefinida es controvertida.

Trombosis portal crónica

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, que pueden descompensar el paciente al agravarse la hipertensión portal, o bien en otros territorios vasculares (9). Aunque la decisión debe individualizarse en cada paciente, 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. Según el estudio de Condat B et al, la anticoagulación no incrementa la gravedad ni la mortalidad de los episodios de hemorragia. (9)

Tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas

Si bien no existen estudios controlados que hayan evaluado esta actitud, parece razonable aplicar a estos pacientes las mismas recomendaciones que para enfermos cirróticos (5). La realización de anastomosis quirúrgicas derivativas de rescate debe individualizarse. Para ello habría que conocer si existen vasos permeables potencialmente derivables. En nuestra experiencia, un 37% de los pacientes con trombosis portal también presentan trombosis esplénica y de la vena mesentérica superior, hechos que dificultan la cirugía derivativa convencional. Dada la frecuente concurrencia de enfermedades trombofílicas, a la hora de considerar la posible realización de una anastomosis derivativa, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de trombosis de la anastomosis. En caso de hemorragia incoercible o incontrolable, cuando han fracasado o no pueden realizarse las técnicas previamente expuestas, pueden intentarse otras medidas como la desvascularización quirúrgica selectiva de la zona responsable de la hemorragia (transección esofágica), la esplenectomía o la ligadura quirúrgica de las varices. Estas técnicas sin embargo presentan una elevada frecuencia de resangrado por reaparición de las varices. En niños con trombosis del tronco portal con las venas portales intrahepáticas permeables, se ha realizado con éxito una anastomosis desde la vena mesentérica hasta la rama portal intrahepática permeable. Esta técnica permitiría descomprimir el sistema venoso portal y al mismo tiempo revascularizar con sangre portal el hígado (10). No existe experiencia en enfermos adultos.

Tratamiento de la 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 (11). 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. El uso de técnicas derivativas se basa en que la descompresión del sistema venoso portal reducirá el tamaño de las colaterales que comprimen la vía biliar. Los datos de la eficacia real de esta técnica son escasos. Si la intervención quirúrgica no es posible, se intenta drenar la vía biliar mediante la colocación de prótesis insertadas en colédoco que requerirán recambios periódicos debido a su frecuente obstrucción. Se ha sugerido que el tratamiento con β -bloqueantes no selectivos, al reducir el flujo portal, podría ser beneficioso. Sin embargo, este hecho no ha sido demostrado. Las derivaciones bilioentéricas están asociadas con una elevada morbi-mortalidad y por ello no se recomiendan(12).

En pacientes con datos radiológicos de colangiopatía pero asintomático o únicamente con aumento discreto de las enzimas de colestasis, actualmente no se recomienda realizar ningún tipo de tratamiento específico. No obstante las alteraciones enzimáticas suelen revertir con el uso de ácido ursodesoxicólico. Si esta acción puede prevenir el desarrollo de colangiopatía sintomática futura deberá ser evaluado.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

El SBC comprende el conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del lugar donde se produzca la obstrucción, que puede localizarse desde las venulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha (11). Por definición se excluyen dos entidades que comparten muchas similitudes clínicas y fisiopatológicas: la enfermedad venooclusiva y las enfermedades cardíacas congestivas.

ETIOLOGÍA

El SBC se puede clasificar en primario o secundario. Dadas las diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas del SBC secundario, que se debe a invasión por un tumor maligno o a compresión por lesión ocupante de espacio, en la presente revisión nos referiremos exclusivamente al SBC primario. La causa más frecuente en Occidente de este es la trombosis de las venas suprahepáticas. En Oriente y en el sur de África se debe más frecuentemente a la obstrucción de la vena cava inferior a nivel suprahepático, bien por trombosis de la misma o por presencia de membranas en la luz probablemente secuela de una trombosis previa. En más del 90% de pacientes con SBC primario existe un factor trombofílico subyacente que en un 10% de los pacientes puede ser múltiple (Tablas 1). Por ello, siempre debe realizarse un estudio etiológico exhaustivo a pesar de que se haya detectado un posible factor. Los síndromes mieloproliferativos crónicos representan la causa etiológica más frecuente en el SBC. 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 hipersplenismo. El diagnóstico de los síndromes mieloproliferativos se ha visto facilitado desde el hallazgo de que más de un 90% de pacientes con policitemia vera y un 50% de pacientes con trombocitosis esencial se detecta la mutación JAK2V617F.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombosis de venas suprahepáticas es una enfermedad cuya gravedad viene determinada por el número de venas afectadas y la velocidad de instauración de las lesiones. La tendencia natural de la enfermedad consiste en 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 de flujo 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 re-trombosis de lesiones antiguas o a la trombosis de la vena porta. Es por esto que la forma de presentación clínica es heterogénea variando desde la ausencia de síntomas y signos hasta un cuadro de fallo hepático fulminante con encefalopatía. Las formas asintomáticas se diagnostican en el curso de una exploración ecográfica realizada por otro motivo. En ocasiones el SBC se puede presentar como un cuadro de dolor abdominal, vómitos, hepatomegalia dolorosa de aparición brusca, ictericia y ascitis. Si la obstrucción es completa rápidamente se observan signos de insuficiencia hepática aguda grave, con encefalopatía hepática y muerte. En la actualidad en nuestro medio es extraordinariamente infrecuente la forma de presentación con dolor abdominal agudo y shock con hemoperitoneo agudo por rotura espontánea del hígado. El cuadro clínico más frecuente de presentación en los enfermos con SBC es de un síndrome de hipertensión portal con todas sus posibles complicaciones: ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y hemorragia por varices esofágicas. Cuando el SBC se asocia a trombosis de la vena cava inferior puede aparecer circulación colateral cava-cava y síndrome nefrótico (proteinuria y edema en miembros inferiores).

DIAGNÓSTICO

El síndrome de Budd-Chiari debe sospecharse ante la aparición, más o menos repentina, de hepatomegalia dolorosa y ascitis rica en proteínas. El diagnóstico de certeza se establece mediante exploraciones complementarias de imagen que demuestran de forma inequívoca la existencia de una obstrucción al flujo venoso hepático. La ultrasonografía, habitualmente asociada al Doppler, suele establecer el diagnóstico. Se recomienda confirmar el diagnóstico mediante otra prueba de imagen como el TAC de alta resolución o la

angioRNM que ayudaran además a descartar procesos neofomativos. La venografía, no se considera indispensable para el diagnóstico, sin embargo su realización puede ser de ayuda. Así, en manos experimentadas la imposibilidad de cateterizar las venas suprahepáticas, o en caso de lograr su cateterización la inyección de contraste y la flebografía ponen de manifiesto alteraciones características: como son el estrechamiento irregular de las venas hepáticas (con dilatación subestenótica en algunos casos) y aparición de un patrón de vasos anormales, de disposición aracniforme (denominados spiderwebs (figura 2). Como se indica más adelante, el cateterismo de las venas suprahepáticas permite nuevas formas de tratamiento, muy eficaces en algunos casos.

El estudio de la vena cava inferior mediante cavografía y medición de presiones reviste también gran utilidad para plantear el tratamiento. Aunque la trombosis no se extienda a la vena cava, la hipertrofia del lóbulo caudado puede provocar su compresión, que se pone de manifiesto por un notable gradiente de presión a través de la zona estenótica que podría dificultar la descompresión efectiva del territorio portal mediante la realización de anastomosis portocava.

La biopsia hepática, no se considera necesaria para el diagnóstico pero, en caso de practicarse revela una estasis centrolobulillar, con necrosis hemorrágica de esta zona, y desarrollo de fibrosis más o menos extensa en relación con el estadio evolutivo.

Las técnicas de imagen anteriormente mencionadas pueden poner de manifiesto la existencia de imágenes nodulares ocupantes de espacio, que pueden hacer creer en la existencia de procesos neofomativos, pero que en realidad son nódulos de hiperplasia regenerativa relacionados con el proceso vascular subyacente. El desarrollo de un carcinoma hepatocelular es infrecuente.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del SBC son reconocer y tratar la enfermedad o condición protrombótica subyacente, mantener las venas suprahepáticas permeables mediante un adecuado tratamiento anticoagulante, aliviar la congestión hepática para minimizar el impacto sobre la función hepática y 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 con SBC, incluidos los que están asintomáticos, deben recibir tratamiento anticoagulante tan pronto como sea posible y de modo indefinido. Esta práctica debe realizarse incluso en aquellos pacientes en los que no se halle una causa protrombótica subyacente (<10%) dado el elevado riesgo que supondría presentar nuevos episodios trombóticos. Habitualmente se utiliza acenocumarol o warfarina y se recomienda alcanzar un INR entre 2'5 y 3'5. No existen estudios controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia de su utilización pero existen evidencias indirectas que indican que esta práctica ha mejorado el pronóstico de la enfermedad.

Trombolisis química

Algunos autores sugieren el uso de trombolíticos en las primeras 72h de la instauración del SBC para revertir la obstrucción del flujo venoso. La experiencia de la trombolisis en los casos de trombosis aguda es todavía escasa. Esta opción 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 h previas. Las complicaciones de la trombolisis pueden ser fatales. Por todo ello sólo debería plantearse en casos muy seleccionados y en centros experimentados.

Angioplastia/stenting vena suprahepática

En pacientes con estenosis parciales y segmentarias de la zona distal de la venas suprahepática, con el resto de vena permeable, está indicada la angioplastia percutánea o por vía transyugular para intentar corregir la estenosis. Este tratamiento reestablece el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas (13) y por ello en todo paciente con SBC debe evaluarse la existencia de estas estenosis y en caso de hallarla intentar su dilatación. La limitación de esta técnica es el desarrollo de re-estenosis que obliga a la realización de sucesivas angioplastias. Se puede colocar una prótesis para evitarlas o reservar esta medida para estenosis recurrentes. No obstante, la colocación incorrecta de una prótesis puede complicar la posterior realización de una anastomosis porto-sistémica o de un trasplante hepático, por ello debe realizarse por personal experimentado.

Tratamiento derivativo

Quirúrgico

Durante muchos años el tratamiento derivativo quirúrgico ha sido, junto al trasplante hepático, la única alternativa terapéutica en los pacientes con SBC que no responden al tratamiento médico conservador o que no son subsidiarios de angioplastia. La base racional para utilizar técnicas derivativas en el tratamiento del SBC es convertir la porta en un conducto de drenaje del hígado congestivo. De todos los tipos de anastomosis existentes el *shunt* mesocava, con interposición de prótesis de politetrafluoroetileno calibrada de 8-10 mm o de vena yugular autóloga, es el más utilizado. Para la realización de cualquiera tipo de anastomosis quirúrgica es necesaria la

permeabilidad de la vena cava inferior. En el caso de que exista trombosis de la vena cava, algunos grupos han descrito la realización de un *shunt* meso-atrial (anastomosis entre la vena mesentérica y la aurícula). No obstante, esta es una técnica difícil y con elevada morbilidad.

Diversos estudios de cohortes de pacientes con SBC no han podido evidenciar un efecto beneficioso de la cirugía derivativa sobre la supervivencia (14). 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 (15)), enmascaren el efecto beneficioso de los shunts quirúrgicos. 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

Derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS)

El TIPS ofrece frente a la cirugía una menor morbilidad y la superación de la estenosis de la cava inferior provocada por la hipertrofia del lóbulo caudado. Se requiere un entrenamiento especial para su realización ya que su colocación es más compleja que en pacientes con cirrosis hepática. Pero no obstante, en manos experimentadas la técnica es realizable en más del 90% de los casos a pesar de que en un 50% de casos no se puede canular ninguna vena suprahepática y se debe realizar el abordaje de la vena porta a través de una punción directa de la vena cava inferior intrahepática. La trombosis precoz del stent no es infrecuente (incluso durante la liberación de la prótesis). Por ello se recomienda iniciar una perfusión de heparina sódica inmediatamente después de la punción de la vena porta (16).

El TIPS está indicado en los pacientes cuyas manifestaciones son difíciles de controlar con tratamiento exclusivamente médico o si la recanalización no es posible o cuando ésta ha fracasado. En esta indicación, un estudio reciente multicéntrico europeo que incluyó 124 pacientes con SBC tratados con TIPS, mostró una excelente supervivencia: 90% al año y 84% a los 5 años. Este estudio mostró un que el beneficio era aún mayor en los pacientes de alto riesgo (17).

En algunos pacientes, a pesar de que el TIPS se obstruye, ello no se acompaña de la reaparición de síntomas de hipertensión portal debido a la formación de colaterales durante el tiempo en que este fue permeable. No obstante, la obstrucción o disfunción del TIPS con la consiguiente reaparición de síntomas, es su mayor inconveniente. No obstante, la introducción de prótesis de e-PTFE ha hecho disminuir de forma marcada este problema.

En aquellos casos en los que el TIPS no logre mejorar el cuadro clínico, el TOH todavía es una alternativa posible. Recientemente se ha demostrado como el TIPS previo no empeora la supervivencia de aquellos pacientes que finalmente requieren la realización de un trasplante hepático.

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)
- Síndrome antifosfolípido (SAF)
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- Enfermedad de Behcet
- 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

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

Figura 1

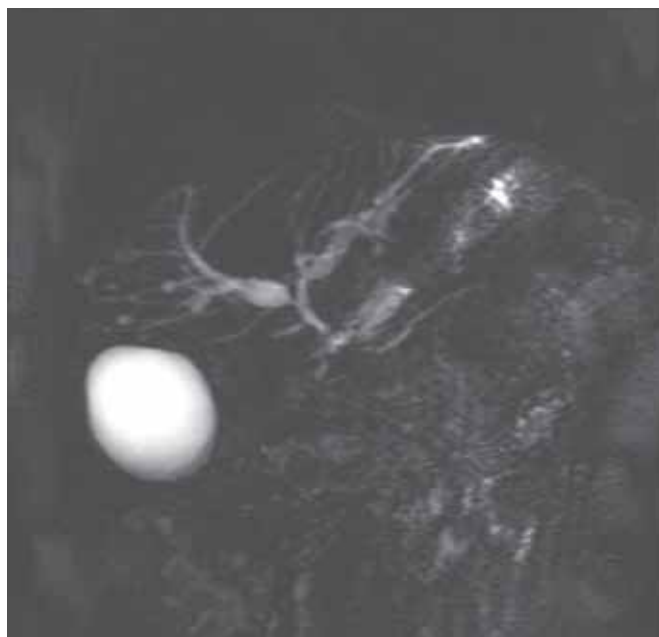


Figura 1: ColangioAngioRNM: Marcada dilatación de la vía biliar por compresión por vasos colaterales.

Figura 2

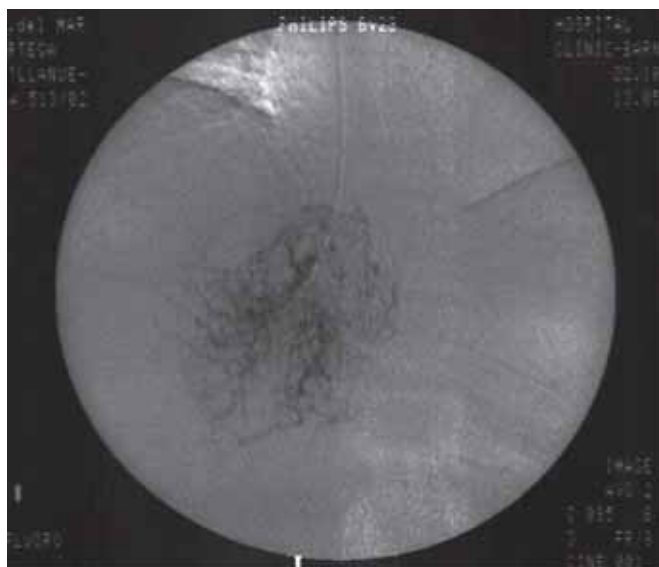


Figura 2: Imagen angiográfica en patrón de tela de araña (spiderweb) característico de síndrome de Budd-Chiari.

HEPATITIS FULMINANTE: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Antoni Mas, Àngels Escorsell, Javier Fernández

Servicio de Hepatología - Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona

La Hepatitis Fulminante (HF) llamada también Insuficiencia Hepática Aguda Grave, fallo hepático agudo, o fallo hepático fulminante es un síndrome poco frecuente, expresión máxima del fracaso de las funciones del hígado, que se presenta de forma aguda en un individuo previamente sano. Este hecho (hígado previamente sano) excluye los cuadros de insuficiencia hepática terminal, que pueden aparecer de forma relativamente brusca en un paciente portador de una hepatopatía previa, habitualmente una cirrosis, tras un proceso sobreañadido (infección bacteriana, hemorragia digestiva, hepatitis alcohólica) a los que se denomina en inglés "*acute-on-chronic*", y también las manifestaciones terminales de insuficiencia hepática de aparición espontánea en un cirrótico. La HF suele afectar a individuos jóvenes y cursa con múltiples manifestaciones extrahepáticas, asociándose a una elevada mortalidad, que ha mejorado notablemente con el trasplante hepático urgente (THU).

Los criterios diagnósticos de HF consisten en la ya mencionada ausencia enfermedad hepática previa, y la aparición de signos de insuficiencia hepatocelular grave expresada por una notable disminución de la protrombina (inferior al 40 %, o INR superior a 1.5) y la detección de encefalopatía hepática de cualquier grado. El intervalo entre el inicio de los signos de enfermedad hepática (ictericia) y la aparición de encefalopatía constituye un dato de claro valor pronóstico, y permite distinguir entre diversos cursos clínicos: fulminante (<2 semanas) y subfulminante (2-8 semanas). Otros autores prefieren diferenciar tres tipos: hiperagudo, agudo o subagudo (intervalos entre 0-7 días, 8-28, o 29-72, respectivamente). Cuando el intervalo entre ictericia y encefalopatía es superior a dos meses e inferior a seis se la ha denominado insuficiencia hepática de inicio tardío ("*late onset hepatic failure*"). En los últimos años se ha sugerido que también pueden considerarse como HF aquellos cuadros que aparecen en pacientes con una enfermedad hepática crónica clínicamente silente hasta aquel momento (p. ej. agudización brusca y grave de una infección asintomática crónica por el virus de la hepatitis B).

Etiología

Las causas de HF son muy diversas (Tabla I). Es muy importante conocer que su distribución porcentual varía enormemente de una zona geográfica a otra. Así, la ingesta de paracetamol con fines suicidas es la causa más frecuente en el Reino Unido (60-70 % de los casos), mientras que en Estados Unidos el paracetamol, también causa frecuente, lo es por ingesta accidental (p.ej. sobredosis al tomar diversos preparados comerciales que contiene este principio activo). En la India, la causa más habitual de HF es la hepatitis por virus E, prácticamente inexistente en Europa. En un estudio epidemiológico realizado en España, que incluyó más de 250 casos diagnosticados entre los años 1992 y 2000, la causa más conocida más frecuente de HF fue la hepatitis B, mientras que el paracetamol fue el responsable de solamente el 2.2 % de casos.

Al analizar las causas de HF son de destacar los siguientes hechos:

- 1.- La mortalidad de la debida a paracetamol es habitualmente inferior al 50%, mientras que para otras etiologías, como las reacciones idiosincrásicas a fármacos, o la enfermedad de Wilson de presentación aguda llega a prácticamente al 100%, si no se realiza un THU.
- 2.- El virus C es una causa excepcional de este síndrome.
- 3.- Más de un tercio de los casos carecen de una etiología conocida a pesar de un estudio exhaustivo, aunque estudios recientes sugieren que algunos de ellos pueden ser debidos a paracetamol (presencia en suero de 'aductos' de paracetamol en suero) o a una hepatitis autoinmune de debut.
- 3.- Las reacciones idiosincrásicas a fármacos son una causa cada día más frecuente de este síndrome. Es bien conocido el riesgo de hepatotoxicidad grave por ciertos fármacos, como los tuberculostáticos, el halotano, los antitiroideos, o el ácido valproico. Entre los medicamentos que en la última década se han implicado como causa de IHAG se incluyen ebrotidina, trovafloxacin, nuevos antiinflamatorios no esteroideos, disulfiram, flutamida, troglitazona, y muchos más. También se han descrito casos de IHAG por fármacos de dudosa acción terapéutica, supuestamente inofensivos por su origen "natural", utilizados en medicinas alternativas como plantas medicinales, entre ellas *Taecrium chamaedrys* (Germander), *Camellia Sinensis*, *Piper methysticum* (Kava), *Ephedra Sinica* (Ma-huang), o preparados de medicina tradicional china. Entre los tóxicos cabe destacar especialmente el MDMA ("éxtasis") y la cocaína

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la IHAG puede ser muy variado, básicamente en función del ya mencionado intervalo ictericia-encefalopatía, y de la presencia de complicaciones extrahepáticas que los pacientes pueden presentar (ver más adelante). Excepcionalmente, en casos de curso hiperagudo, la presencia de alteraciones neurológicas puede preceder a los síntomas de una hepatopatía (ictericia); en esta

situación puede ser difícil atribuir una alteración del nivel de conciencia a una encefalopatía hepática. La progresión de las alteraciones neurológicas puede ser muy rápida, y, en pocas horas, pasar de una mínima somnolencia al coma profundo, en especial en los casos fulminantes (hiperagudos), mientras que en otros (curso subfulminante o subagudo) las alteraciones neurológicas suelen ser menos progresivas. En función de la etiología pueden aparecer otras manifestaciones clínicas, por ejemplo dolor y distensión abdominal en el caso de un síndrome Budd-Chiari agudo, o un cuadro gastroenterítico intenso que precede a la afectación hepática en casos de HF por anatoxinas en la intoxicación por setas (*Amanita phalloides*). En los casos subfulminantes o subagudos son más frecuentes otras complicaciones como ascitis, insuficiencia renal o infecciones bacterianas.

Existen cuadros de lesión hepática aguda que cursan con signos de insuficiencia hepática importante (protrombina baja, sin respuesta a la administración de vitamina K parenteral), y sin encefalopatía hepática. No existe una denominación clara de esta patología en castellano; en terminología anglosajona se la describe como 'acute liver injury (ALI)' mientras que la HF se la denomina habitualmente 'acute liver failure' (ALF) o 'fulminant liver failure' (FLF). La posibilidad de que cuadros de ALI evolucionen a una HF, en especial si en esta situación se administran fármacos con poder hepatotóxico (p. ej. paracetamol) aunque sea a dosis bajas, o depresores del sistema nervioso central (p.ej. benzodiacepinas), motiva que los pacientes afectos deben remitirse a un centro con capacidad para realizar un THU. En la Tabla II se relacionan aquellas situaciones en las que este traslado debería hacerse sin dilación.

Complicaciones extrahepáticas

La insuficiencia hepática puede causar o favorecer la aparición de alteraciones graves en todos los restantes órganos y sistemas. Algunos de ellas son la causa directa de muerte de estos pacientes. A continuación se describen sucintamente.

1. **Edema cerebral/hipertensión endocraneana.** - Los astrocitos son las únicas células cerebrales capaces de transformar amonio en glutamina, lo cual aumenta la osmolaridad intra-astrocitaria, provocando la entrada de agua para corregirla. La hiperamoniemia es muy frecuente en la insuficiencia hepática grave, en especial en la HF, en la que puede existir además un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Ambas circunstancias, edema astrocitario y aumento de flujo contribuirían a la hipertensión endocraneana que presentan muchos casos de HF, especialmente los de curso hiperagudo, y es una causa frecuente de muerte por enclavamiento amigdalario en este tipo de pacientes. Los signos clínicos de edema cerebral/hipertensión endocraneana suelen ser muy tardíos, por lo que muchos autores aconsejan monitorizar la presión intracraneal (PIC), especialmente en los casos de curso fulminante o hiperagudo y en situaciones de encefalopatía avanzada (grado III-IV).
2. **Insuficiencia renal.** - Su presencia comporta igualmente un mal pronóstico. Puede ser debida a la misma causa que provoca la HF (paracetamol, amatoxinas), a necrosis tubular aguda, o a cambios hemodinámicos similares a los que se describen en el síndrome hepatorenal de la cirrosis. Las cifras de urea plasmática pueden ser más bajas de lo esperable, dado que la urea se sintetiza en el hígado.
3. **Infecciones bacterianas y fúngicas.** - Las bacterias gram negativas de origen intestinal y los cocos gram positivos son los gérmenes más comúnmente implicados. A partir de la primera semana de evolución son frecuentes las infecciones por hongos. Dado que muchas veces en la HF no son evidentes los signos clásicos de infección, un incremento ligero del grado de encefalopatía o un empeoramiento de la función renal son datos que sugieren la posibilidad de aquella.
4. **Hipoglicemia.** - Se debe a la incapacidad de mantener las reservas hepáticas de glucógeno, junto a una gluconeogénesis ineficaz y una reducción de la degradación de la insulina. Esta complicación puede pasar inadvertida en pacientes en coma.
5. **Hemorragias.** - El importante trastorno de la coagulación debido a la ausencia de síntesis hepática de factores, se puede asociar con diversos tipos de hemorragias espontáneas. En este contexto, son frecuentes la hemorragia digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica y el sangrado provocado por maniobras invasivas (punciones venosas, colocación de un sensor de PIC).
6. **Alteraciones hidroelectrolíticas.** - Es frecuente detectar alcalosis respiratoria por hiperventilación de origen central; en cambio en la intoxicación por paracetamol se detecta acidosis metabólica, en especial en aquellos casos más graves. También se ha descrito alteraciones del fósforo plasmático. La hiponatremia, favorecida por maniobras terapéuticas inadecuadas como la administración de soluciones hipotónicas puede favorecer el edema cerebral.
7. **Alteraciones cardiocirculatorias y respiratorias.** - Al igual que en la cirrosis descompensada, en la HF suele existir un estado circulatorio hiperdinámico con gasto cardíaco elevado y resistencias periféricas bajas. Pese a ello, es frecuente encontrar signos de hipoxia tisular por alteraciones de la microcirculación. La hipoxemia arterial es igualmente frecuente, en relación con un síndrome de distress respiratorio del adulto o con neumonías.
8. **Otras.** Con menor frecuencia pueden presentarse pancreatitis o anemia aplásica. La presencia de anemia hemolítica en el curso de una HF es altamente sugestiva de enfermedad de Wilson.

Exploraciones complementarias

La hipoprotrombinemia constituye un criterio diagnóstico de este síndrome. Existen igualmente disminuciones importantes de otros factores de coagulación de síntesis hepática, como el Factor V, utilizado fundamentalmente en Francia como criterio pronóstico para indicar un THU. Las plaquetas suelen ser normales, al igual que la serie roja y la blanca, con las excepciones ya mencionadas (hemólisis en la enfermedad de Wilson, o anemia aplásica). La elevación de las cifras de bilirrubina suele ir paralela a la duración del cuadro. Las

transaminasas se hallan en cifras similares a las de cualquier hepatopatía aguda. Las fosfatasa alcalinas y las gamma GT no suelen estar muy elevadas.

Respecto a las pruebas de imagen, la única realmente imprescindible es la ecografía abdominal. Su realización contribuye al diagnóstico diferencial con otras patologías, puede ser de ayuda para aclarar el diagnóstico etiológico (síndrome de Budd-Chiari agudo por ejemplo) y permite conocer la permeabilidad de los vasos, información imprescindible a la hora de un eventual THU.

Ya se ha comentado la importancia del diagnóstico de la causa de la HF. Debe basarse en una anamnesis cuidadosa con el paciente y sus familiares (ingesta de fármacos o tóxicos, factores de riesgo para hepatitis vírica, presencia de otra sintomatología previa,...), en una exploración física cuidadosa (hepatomegalia dolorosa, presencia de ascitis), y en la determinación de marcadores de infección aguda por virus hepatotropos (y no hepatotropos, como virus del herpes, causa excepcional de HF), determinaciones toxicológicas (p.ej. paracetamol en sangre, amatoxinas en orina) y otros estudios analíticos (autoanticuerpos, metabolismo del cobre), además de la ya comentada ecografía abdominal. En ocasiones, la biopsia hepática puede ser de valiosa ayuda cuando las investigaciones anteriores no han sido concluyentes. En éste caso se recomienda el acceso por vía transyugular para soslayar el riesgo de hemorragia que comporta la biopsia percutánea convencional.

Diagnóstico diferencial

Debe descartarse la posibilidad de que el cuadro se deba a una hepatopatía crónica previa (cirrosis descompensada, '*acute-on-chronic*'). La anamnesis, los signos clínicos de hepatopatía crónica y las exploraciones complementarias (ecografía abdominal) permitirán resolver estas dudas. Por otro lado, la hipoprotrombinemia puede ser debida a otros distintos de la insuficiencia hepática como déficit de vitamina K (en cuyo caso la protrombina mejorará tras su aporte parenteral), o la presencia de una coagulopatía de consumo, por ejemplo en el curso de una sepsis grave. También debe recordarse que no todas las alteraciones neurológicas que aparecen en un hepatópata se deben a encefalopatía hepática; deben excluirse por tanto intoxicaciones exógenas (alcohol, otros fármacos o tóxicos), lesiones estructurales del sistema nervioso de origen traumático o vascular, o infecciones como meningitis o meningoencefalitis.

Pronóstico

Antes de la introducción del THU, la mortalidad de la HF alcanzaba en algunas series el 80-90 %. Los factores que influyen en el pronóstico son diversos e incluyen la etiología (comentada anteriormente), el desarrollo de complicaciones extrahepáticas (hipertensión endocraneana, infecciones bacterianas o fúngicas, o insuficiencia renal), la edad (peor antes de los 10 años y más allá de los 40), el grado máximo de encefalopatía alcanzado, y el curso clínico (a menor intervalo ictericia-encefalopatía mejor pronóstico). Muchos de estos datos se utilizan como criterios para indicar un THU.

Tratamiento

Antes de comentar los aspectos terapéuticos de la HF, debe insistirse en la importancia de evitar la progresión a este síndrome de los casos de enfermedad hepática aguda sin encefalopatía, en especial si cursan con protrombina baja (ALI). Por ello es especialmente importante suspender en todos los casos de lesión hepática aguda cualquier fármaco que el paciente estuviera recibiendo, con la única excepción del tratamiento hormonal sustitutivo en su caso, y actuar con extraordinaria cautela a la hora de prescribir nuevos medicamentos. La farmacocinética puede hallarse profundamente alterada cuando existe insuficiencia hepática, y dosis aparentemente terapéuticas de ciertos fármacos pueden ser extraordinariamente peligrosas en esta situación.

Nuevamente debe reseñarse la necesidad de derivar a un centro adecuado (con experiencia en el manejo de estas situaciones y que disponga de la posibilidad de realizar un THU) a cualquier paciente con un cuadro de ALI. La derivación debería realizarse de una forma rápida y sin manipulaciones extemporáneas (Tabla II). La única maniobra terapéutica a emplear debería ser la perfusión de glucosa hipertónica y la monitorización frecuente de la glicemia capilar, además de las medidas básicas de traslado de pacientes críticos (protección de la vía aérea,...). Esta rapidez en el traslado es todavía más clara cuando el paciente presenta ya signos de encefalopatía, es decir, cuando ya tiene criterios diagnósticos de HF.

En esta situación los pacientes deben ser ingresados en unidades de cuidados intensivos, y es especialmente importante que el hepatólogo colabore de forma fundamental en su manejo. El tipo de monitorización dependerá del grado de encefalopatía, y de la presencia y gravedad de ciertas complicaciones como hipertensión endocraneana, insuficiencia renal o alteraciones hemodinámicas. Los controles analíticos deberán ser diarios como mínimo e incluir función hepática, renal, equilibrio ácido-base e iones plasmáticos. La glicemia se determinará frecuentemente (cada hora si es preciso).

Ya se ha comentado la importancia del diagnóstico etiológico, entre otras razones porque existen causas tratables de HF (tabla III). Estas medidas deben iniciarse ante toda hepatopatía aguda aún sin signos de gravedad. Cuando existe una necrosis hepática masiva, es muy poco probable que sean eficaces. A título de ejemplo, la administración de D-penicilamina en casos de enfermedad de Wilson que debutan como una hepatopatía aguda consigue detener la progresión a HF en la gran mayoría de casos; cuando ya se ha establecido este cuadro, el fármaco es ineficaz y la mortalidad sin THU es prácticamente del 100%.

El tratamiento general de la HF se basa en la detección precoz de las complicaciones extrahepáticas, la perfusión de glucosa hipertónica

de acuerdo con la glicemia horaria, y la profilaxis del sangrado por lesiones agudas de la mucosa gástrica. No existe ninguna evidencia de la eficacia del tratamiento habitual de la encefalopatía hepática en la HF aunque se suele usar lactulosa o lactitol por vía oral o sonda nasogástrica.

El manejo de las complicaciones extrahepáticas puede resumirse en los siguientes puntos:

- **Edema cerebral.** La monitorización de la PIC utilizada en algunos centros permite su detección precoz. Otros dudan de la eficacia real de esta medida, que además se asocia a riesgo de hemorragias locales.. Es importante un control muy frecuente de la situación neurológica (tamaño y reactividad pupilar, tono muscular, reflejos). Algunas medidas contribuyen a disminuir el riesgo de edema cerebral: elevar el cabezal de la cama, evitar estímulos nociceptivos, controlar la agitación psicomotriz y evitar la hiperhidratación y la hiponatremia. El tratamiento consiste en la administración de manitol e.v. o suero salino hipertónico,, la hiperventilación y la inducción de un coma barbitúrico en caso de falta de respuesta. Recientemente se ha descrito que la inducción de hipotermia moderada (33-34 grados) es la medida más eficaz para controlar el edema cerebral de la HF, por lo que su uso se ha extendido en la mayoría de centros.
- **Insuficiencia renal.-** Un control horario de la diuresis y determinaciones diarias como mínimo de urea y creatinina plasmática son medidas que ayudarán a su detección precoz. Deben evitarse los fármacos nefrotóxicos, e intentar mantener una situación hemodinámica adecuada para conseguir una correcta perfusión renal. El tratamiento consiste en la hemofiltración continua (evitar hemodiálisis intermitente).
- **Infecciones.-** La detección de infecciones requiere de un elevado índice de sospecha (por ejemplo ante el empeoramiento de la función renal o del nivel de encefalopatía). En estos casos debe realizarse una búsqueda intencionada y sistemática mediante cultivos rutinarios de sangre, orina y otros líquidos biológicos. La profilaxis incluye medidas de asepsia estricta al manipular estos pacientes, en especial en la colocación de catéteres, sondas, y sus cuidados posteriores. Algunos centros usan descontaminación intestinal, similar a la que se usa en la profilaxis secundaria de la peritonitis bacteriana espontánea de la cirrosis, mientras que otros emplean antibioterapia sistémica profiláctica. Lo más importante es iniciar antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación a la espera de cultivos) ante la mínima sospecha de complicación infecciosa (empeoramiento del grado de encefalopatía o de la insuficiencia renal, mínima febrícula o leucocitosis..) . Considerar asociar antifúngicos, en especial en aquellos pacientes con hospitalización superior a una semana.
- **Hipoglicemia.-** Ya comentada (monitorización de la glicemia horaria, perfusión de suero glucosado hipertónico)
- **Hemorragias.-** Debe realizarse un control del aspirado gástrico y determinaciones seriadas del valor hematocrito. La profilaxis de lesiones agudas de la mucosa gástrica realizarse con sucralfato o inhibidores de la bomba de protones. No es adecuado, e incluso puede considerarse contraproducente utilizar plasma o factores de la coagulación como profilaxis del sangrado. Usarlos únicamente cuando existe una hemorragia significativa o antes de realizar maniobras invasivas (p.ej. colocación de un sensor de PIC).
- **Alteraciones hidroelectrolíticas.-** Su diagnóstico y tratamiento se basa en su detección mediante determinaciones analíticas seriadas y corrección de acuerdo con las mismas. Recordar evitar hiponatremia por su efecto deletéreo sobre el edema cerebral.
- **Alteraciones hemodinámicas.-** La N-acetilcisteína mejora la microcirculación en la HF, tanto en los casos debidos a paracetamol (situación en la que es su tratamiento etiológico) como en otras etiologías. Un estudio reciente muestra que su administración a dosis similares a las usadas en la intoxicación por paracetamol mejora el pronóstico de los pacientes con HF de cualquier etiología que presentan grados bajos de encefalopatía hepática (I-II) . Por ello es recomendable su administración precoz. En caso de shock deben administrarse drogas vasoactivas de acuerdo con los datos hemodinámicas (recorrir a un catéter de arteria pulmonar o a otros métodos para su valoración si fuera preciso)

Es un hecho bien conocido que los pocos de HF que sobreviven suelen mostrar una recuperación "ad integrum" de la estructura y función del hígado. Los sistemas de soporte hepático artificial (diálisis con albúmina como el MARS) o bioartificial (usando hepatocitos vivos y biológicamente activos), tienen como objetivo mantener total o parcialmente las funciones del hígado hasta la regeneración del mismo o como tratamiento "puente" hasta el trasplante hepático urgente. El trasplante de hepatocitos puede ser otra alternativa. Es preciso disponer de más datos para conocer la eficacia real de estos procedimientos. Un estudio reciente con el sistema MARS no mostró diferencias entre el grupo tratado y el sometido a medidas convencionales; sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron 3 o más sesiones de MARS la supervivencia sin trasplante fue significativamente superior que en el resto del grupo. Ello abogaría por su uso precoz. El recambio plasmático total podría ser una alternativa igualmente eficaz

El THU ha cambiado el pésimo pronóstico de la HF. Su indicación se realiza de acuerdo con criterios pronósticos. Los más utilizados son los descritos por el King's College Hospital de Londres y los de Chlichy (Francia) (Tabla IV). En nuestra unidad se utiliza el grado de encefalopatía y el curso clínico, fulminante o subfulminante (Castells et al), y más recientemente en algunos centros se preconiza el uso del sistema MELD o alguna modificación del mismo, descrito y usado ampliamente en la priorización para trasplante electivo en la cirrosis.

Dependiendo de la zona geográfica, el tiempo de espera real entre la indicación del trasplante y la disponibilidad de un órgano puede ser muy variable, y los pacientes pueden morir en este intervalo, a pesar de que en la mayoría de países existe un sistema de priorización absoluta para casos urgentes. Ocasionalmente deben aceptarse órganos subóptimos o ABO incompatibles. Por otro lado, un porcentaje significativo de pacientes no pueden beneficiarse del THU por la presencia de contraindicaciones tales como edad avanzada o

enfermedades previas asociadas, mientras que en otros la contraindicación aparece en el curso de la HF (sepsis, fallo multiorgánico, hipertensión endocraneana incontrolable).

Como alternativas al trasplante convencional existe el trasplante auxiliar, basado en el hecho antes comentado de que tras una HF el hígado se recupera "ad integrum". Cuando ello ocurre, se suspende la inmunosupresión, y el órgano trasplantado se atrofia. El trasplante de donante vivo puede ser una alternativa en aquellas zonas en las que el tiempo de espera hasta disponer de un órgano es muy largo.

BIBLIOGRAFIA GENERAL RECOMENDADA

- 1.- O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445
- 2.- Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, Mas A et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 1993;105:532-538
- 3.- Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197
- 4.- Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13: 1389-1395
- 5.- Durand F, Bernuau J. Acute liver failure and related disorders. En *Textbook of Hepatology. From Basic Science to Clinical Practice*. Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J y Rizzetto M eds. Blackwell Publishing, 2007: 1291-1312
- 6.- Auzinger G, Wendon J. Intensive care Management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 179-188
- 7.- Ichaï P, Samuel D. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure. *Liver Transpl* 2008; 14: S67-S79
- 8.- Auzinger G, Wendon J. Intensive care Management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 179-188
- 9.- Bernuau J, Durand F. Early prediction of encephalopathy in hospitalized patients with severe acute liver disease: The narrow window of opportunity for transplant-free survival. *J Hepatol* 2009; 51: 977-980
- 11.- Larsen FS, Bjerring PN. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 160-164

Tabla I.- Causas de hepatitis fulminante y su prevalencia en España (cita 4)

Etiología	Prevalencia
1. Hepatitis vírica	37 %
Virus A	2 %
Virus B (B+ delta)	28 % (4%)
Virus C	2 %
Otras etiologías virales	1 %
2. Hepatitis tóxica	20 %
Tuberculostáticos	5 %
Paracetamol	2 %
<i>Amanita phalloides</i> , antiinflamatorios no esteroideos, difenilhidantoína, anestésicos halogenados, antidepresivos, anfetaminas, cocaína, éxtasis, plantas supuestamente medicinales,...	4%
3. Miscelánea	11 %
Esteatosis aguda del embarazo	
Síndrome de Budd-Chiari	
Infiltración hepática masiva por tumores sólidos o linfomas	
Hepatitis isquémica	
Golpe de calor	
Hepatitis autoinmune	
Enfermedad de Wilson	
Síndrome de Reye	
. Desconocida ('criptogénica')	32 %

Tabla II.- Criterios para un traslado inmediato a un centro que disponga de trasplante hepático urgente de aquellos pacientes con una enfermedad hepática aguda no debida a sobredosis de paracetamol y coagulopatía, sin signos de encefalopatía hepática (cita 9)

Tiempo de Protrombina	Características adicionales
Entre 30 y 50 %	1.- Niños (<15 años) 2.- Adultos >40 años y etiología desfavorable (no determinada, fármacos, autoinmune, exacerbaciones de infecciones por virus B) 3.- Presencia de fiebre > 38°C o causas poco habituales (virus del herpes, enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari) 4.- Postoperatorio de cualquier tipo 5.- Embarazo 6.- Hepatopatía aguda que aparece sobre una enfermedad crónica compensada 7.- Comorbilidades: diabetes, infección por VIH, cáncer previo, malaria, insuficiencia renal aguda 8.- Hiperbilirrubinemia > 250 micromol/L (14.6 mg/dl)
Inferior al 30 %	Todos los pacientes (especialmente los de > 40 años y etiología desfavorable)

Tabla III.- Medidas terapéuticas específicas según la etiología de la HF, y en todas las hepatopatías agudas con signos de gravedad. La precocidad de su instauración es fundamental; son probablemente inútiles en casos de encefalopatía hepática profunda.

- Retirada del fármaco o tóxico implicado o sospechado
- Hígado de shock : Corrección de los trastornos hemodinámicos
- Esteatosis aguda gravídica: Inducción del parto
- Hepatitis autoinmune: Tratamiento inmunosupresor
- Enfermedad de Wilson: D-penicilamina
- Síndrome de Budd-Chiari agudo: Derivación portosistémica percutánea intrahepática
- Infección por virus del herpes: Aciclovir
- Intoxicación por paracetamol: N-acetilcisteína
- Intoxicación por Amanita phalloides: Diuresis forzada, penicilina G sódica, silibibina, aspiración duodenal
- Infiltración neoplásica: Quimioterapia
- Reactivación de hepatitis B: Antivirales (lamivudina, tenofovir, entecavir,...)

Tabla IV.- Criterios pronósticos de mortalidad e indicación de trasplante urgente en la IHAG según los grupos del King's College Hospital de Londres (cita 1)) y Clichy (cita 5)

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE

IHAG por paracetamol

- pH < 7.30 (de forma independiente a la presencia de encefalopatía) o
- Tiempo de protrombina > 100 seg (INR > 7.7) y creatinina sérica > 3.4 mg/dl y encefalopatía grado 3-4.

IHAG por causas distintas al paracetamol

- Tiempo de protrombina > 100 seg (de forma independiente a la presencia de encefalopatía) o
- 3 de los siguientes criterios (de forma independiente a la presencia de encefalopatía):
 - Edad < 10 ó > 40 años
 - Hepatitis 'criptogénica', reacción idiosincrásica a fármacos
 - Intervalo ictericia-encefalopatía > 7 días
 - Tiempo de protrombina > 50 seg
 - Bilirrubina sérica > 17 mg/dl

CRITERIOS DE CLICHY

- Factor V < 20% y edad < 30 años
- Factor V < 30% y edad > 30 años

HEPATITIS AGUDA ALCOHÓLICA

Ramon Planas, Marga Sala, Rosa Morillas
Unidad de Hepatología, CIBEREHD. Servicio Aparato Digestivo
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática alcohólica comprende una amplia variación de lesiones que van, de menor a mayor gravedad, desde una esteatosis simple a una cirrosis, con lesiones intermedias de fibrosis y hepatitis alcohólica (HA). Aunque la esteatosis alcohólica suele resolverse con la abstinencia, si el paciente sigue bebiendo puede desarrollar fibrosis y cirrosis. La HA es una entidad caracterizada por una lesión necro-inflamatoria que afecta a las células hepáticas asociada a grados variables de esteatosis y fibrosis y que se localiza preferentemente en la zona centrolobulillar. Si bien la HA es un proceso curable, alrededor del 40% de los pacientes con formas graves de HA fallecen dentro de los primeros 6 meses desde el inicio del síndrome clínico. Por dicho motivo es esencial efectuar un diagnóstico y tratamiento apropiados de este síndrome.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque el adjetivo "aguda" es frecuentemente usado para describir esta forma de hepatopatía, se trata, en realidad, de una entidad subaguda que requiere el consumo abusivo de alcohol (ingestión media de aproximadamente 100 g/día) durante semanas o meses antes de que sea clínicamente aparente. No es infrecuente que el paciente haya cesado la ingesta alcohólica los últimos días antes de que aparezcan los síntomas. La edad típica de presentación es entre los 40 y los 60 años. Aunque el sexo femenino es un factor de riesgo independiente para la HA, un número mayor de hombres consumen en alcohol en exceso, por lo que el proceso es más frecuente en hombres que en mujeres¹.

La manifestación clínica cardinal de la HA es el inicio rápido de ictericia. Otros signos y síntomas frecuentes incluyen fiebre, ascitis y fusión muscular. Los pacientes con HA grave pueden presentar encefalopatía hepática. Típicamente, los pacientes presentan una hepatomegalia blanda o dura si ya existe cirrosis establecida.

Desde el punto de vista analítico es característica la elevación de la AST, aunque rara vez suele superar las 300 U/mL, mientras que la ALT suele estar menos elevada. Suele existir también leucocitosis con neutrofilia, aumento de la bilirrubina y descenso de la tasa de protrombina. El aumento de la creatinina sérica es un signo de mal pronóstico ya que suele indicar el inicio de un síndrome hepatorenal que puede producir la muerte del paciente.

La combinación de un aumento de la AST (pero menor de 300 U/mL), una relación AST/ALT mayor de 2, una bilirrubina superior a 5 mg/dL, un descenso de la tasa de protrombina y neutrofilia en un paciente con ascitis e historia de consumo abusivo de alcohol es indicativo de la existencia de HA mientras no se demuestre lo contrario. En ocasiones será necesario confirmar el consumo de alcohol interrogando a los familiares del paciente.

Aunque la biopsia no es imprescindible para el diagnóstico su realización es útil para confirmar el diagnóstico, establecer la intensidad de las lesiones y saber si ya existe una cirrosis, lo que empeora el pronóstico del paciente. En la mayoría de ocasiones la alteración de las pruebas de coagulación y/o la presencia de ascitis hacen que la biopsia se tenga que realizar por vía transyugular, lo que nos permitirá también determinar el gradiente de presión portal que también influye en el pronóstico del paciente. La lesión típica de la HA consiste en focos de necrosis hepatocelular con hepatocitos abalonados con un infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares². Algunos hepatocitos contienen en su interior un material eosinófilo (hialina de Mallory) característico, aunque no exclusivo, del daño hepático por alcohol. También es frecuente la presencia de megamitocondrias en estos hepatocitos. La extensión de la fibrosis es variable, pero inicialmente las fibras de colágeno tienen una distribución pericelular y perivenular muy característica.

Al ingreso debe de efectuarse una ecografía que nos permitirá obtener datos de la morfología del hígado, especialmente los sugestivos de cirrosis y signos indirectos de hipertensión portal, al tiempo que permitirá descartar lesiones focales y una colestasis extrahepática que puede confundirse con las formas colestásicas de la HA. Es también conveniente la práctica de una fibrogastroscoopia para descartar la existencia de varices esofagagástricas. Por último, debe descartarse siempre la posible existencia de infecciones bacterianas.

3. PRONÓSTICO DE LA HA

La gravedad y, en consecuencia, la mortalidad de la HA es muy variable, existiendo una serie de factores de mal pronóstico como la presencia de encefalopatía hepática, una bilirrubina superior a 10 mg/dL, una tasa de protrombina inferior al 50%, la insuficiencia renal o las infecciones bacterianas, entre otros.

En base a algunos de estos parámetros se han confeccionado diversos índices pronósticos con la finalidad de identificar los pacientes más graves en los que se deben de aplicar tratamientos específicos, como la función discriminante de Maddrey, el MELD, el índice de Gasgow, el índice de Lille o el índice de ABBIC (Tabla 1)³⁻⁶. Algunos de estos índices son útiles para decidir que pacientes deben ser

tratados con corticoides, como los pacientes que presentan una función discriminante de Maddrey superior a 32 o un MELD superior a 21, mientras que otros como el índice de Lille ayudan al clínico a parar dicho tratamiento a los 7 días en caso de ausencia de respuesta. Recientemente hemos evaluado dichos índices en una serie de 66 pacientes con HA grave, observando que el MELD a los 7 días del ingreso es el que predice mejor la supervivencia hospitalaria, así como a los 6 meses y al año del seguimiento⁷.

Además de estos índices, se ha observado que el grado de hipertensión portal también influye en el pronóstico de la HA, de forma que los pacientes que presentan un gradiente de presión venosa hepática menor de 22 mmHg presentan una mortalidad hospitalaria de sólo el 13% frente al 66% en aquellos que presentan un valor superior⁸.

4. TRATAMIENTO

Los pacientes con una HA leve o moderada suelen mejorar rápidamente con la abstinencia alcohólica y una dieta suficiente para cubrir sus requerimientos nutricionales. Por esto, en esta revisión nos referiremos a los pacientes con una HA grave que son los que requieren ingreso y atención especializada.

4.1. Abstinencia

Constituye la piedra angular del tratamiento, no solo de la HA sino también de cualquier hepatopatía alcohólica. Hay que tener presente que en los pacientes con HA el riesgo de desarrollar cirrosis persiste a pesar de la abstinencia alcohólica, si bien es clarísimamente superior si persiste la ingesta alcohólica, especialmente en el sexo femenino⁹. No existe un dintel seguro de ingestión alcohólica para prevenir la progresión de la hepatopatía, por lo que es aconsejable la abstinencia completa de por vida. Es recomendable establecer un programa psicológico y de apoyo social para favorecer la abstinencia. Recientemente se ha observado que la administración oral de 5 mg/8h los primeros 3 días y después de 10 mg/8 h de baclofeno (un agonista del receptor β del GABA) favoreció la abstinencia a corto plazo en un grupo de pacientes con cirrosis alcohólica¹⁰ con un perfil de seguridad aceptable, circunstancia que no ha podido ser establecida con el uso de otros fármacos para la misma indicación como naltrexona o acamprosato.

4.2. Medidas generales

En los pacientes con una HA grave es fundamental aplicar de manera precoz una serie de medidas generales que, por si solas, pueden mejorar el pronóstico. Estos pacientes con frecuencia ingresan con signos de deshidratación y desnutrición. La rehidratación, la corrección de los trastornos electrolíticos y un soporte calórico suficiente son capaces de mejorar sensiblemente el estado general del paciente. Es importante conseguir un balance nitrogenado positivo, para lo cual en ocasiones se tendrán que administrar suplementos nutricionales y, si es necesario, nutrición enteral. Se aconseja una ingesta diaria de proteínas de 1,5 g por Kg de peso corporal, incluso en pacientes con encefalopatía.

Con frecuencia los pacientes presentan déficits vitamínicos más o menos intensos por lo que es conveniente administrar preparados vitamínicos del complejo B (vit B1 750 mg/día, vit B6 750 mg/día, vit B12 1200 mg/día) y ácido fólico (15 mg/día), así como vitamina K para calcular el índice de Maddrey.

El Delirium tremens y el síndrome de abstinencia deben tratarse con clometiazol o benzodiacepinas de corta duración, a pesar de su potencial para desarrollar encefalopatía¹¹.

4.3. Tratamiento de las complicaciones

El tratamiento de las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática (encefalopatía, ascitis, hemorragia por hipertensión portal, insuficiencia renal) no difiera del realizado en pacientes con cirrosis no alcohólica.

Las infecciones son muy frecuentes en estos pacientes y constituyen una de las principales causas de muerte, por lo que es vital su detección precoz para poder iniciar el tratamiento. La instauración de profilaxis antibiótica (con norfloxacino o ceftriaxona) en la HA es un tema controvertido, por lo que la decisión de realizarla debe individualizarse. Obviamente, estará claramente indicada en los pacientes con cirrosis que presenten los factores de riesgo establecido de desarrollo de infecciones¹².

4.4. Tratamientos específicos

Durante las 3 últimas décadas y a medida que ha ido mejorando el conocimiento de la fisiopatología de la HA se han ido proponiendo nuevos tratamientos la mayoría de los cuales se han abandonado por ineficaces o inseguros, como es el caso de la colchicina, propiltiouracilo o la combinación de insulina o glucagon. En la actualidad los tratamientos más utilizados son los corticosteroides, los suplementos nutricionales y la pentoxifilina.

4.4.1. Corticosteroides

El uso de corticosteroides en el tratamiento de la HA se basa en su acción antiinflamatoria, en su efecto sobre el estado nutricional, en su acción antifibrogénica y en su capacidad para influir sobre los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia de la HA.

El uso de los corticosteroides en el tratamiento de la HA es controvertido dados los resultados divergentes observados en los diferentes estudios realizados. Para tratar de precisar más su papel en la HA se han realizado cuatro metanálisis, pero solo se han publicado con detalle los resultados de dos de ellos^{13,14}.

En el metanálisis publicado en 1990 por Imperiale y McCullough¹³ se incluyeron 11 estudios con asignación aleatoria. La eficacia protectora global (evaluada como porcentaje de reducción de la mortalidad) de los esteroides fue del 37% (IC del 95%: 20-50%), si bien se observó una marcada heterogeneidad entre los estudios incluidos. En general, el efecto de los esteroides fue superior en los estudios de más calidad metodológica y en los que se excluyeron los pacientes que presentaban hemorragia digestiva alta. Por otra parte, en un subanálisis se observó que los esteroides fueron especialmente eficaces en el subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática. Por tanto, los autores concluyeron que el tratamiento con corticosteroides era beneficioso en los pacientes con HA grave, definida por la presencia de encefalopatía hepática y, particularmente, en los pacientes sin hemorragia digestiva.

En el metanálisis publicado en 1995 por Christensen y Gluud¹⁴ se incluyeron 13 estudios con asignación aleatoria. Se tuvo especial cuidado en controlar o ajustar el metanálisis por diferentes variables pronósticas mediante un modelo de regresión múltiple. La conclusión de este metanálisis fue que el efecto de los esteroides sobre la mortalidad no era estadísticamente significativo (riesgo relativo: 0,73; IC del 95%: 0,47-1,14). Se detectó la existencia de interacción entre el tratamiento con esteroides y el sexo (mayor efecto en las mujeres), pero no con la presencia de encefalopatía. Todo y que se ha señalado que este metanálisis, más que excluir el posible efecto beneficioso de los corticosteroides, lo que hace es recalcar las limitaciones de los estudios realizados a fin de caracterizar los pacientes con un episodio grave de HA, que son precisamente los que más podrían beneficiarse de este tratamiento. En cualquier caso, la publicación de este metanálisis provocó el inicio de una controversia de difícil solución.

En un intento de poner punto y final a la controversia, los investigadores de los tres estudios controlados más recientes (Mendenhall, Carithers y Ramond) han publicado un estudio combinando sus datos individuales¹⁵. Los autores restringieron el análisis a sólo los pacientes con HA grave, definida por una función discriminante de Maddrey ≥ 32 . Se observó que la supervivencia a los 28 días fue significativamente superior en los pacientes tratados con corticosteroides que en los que recibieron placebo (85 frente al 65%; $p=0,001$). En la mayoría de los estudios publicados el tratamiento con corticosteroides en la HA se ha realizado con prednisolona a la dosis de 40 mg/día durante 28 días, para posteriormente reducir de forma progresiva la dosis hasta su retirada. Es bien conocido que la acción antiinflamatoria de los esteroides se produce mediante la inhibición de factores de transcripción como el NF- κ B. Esta inhibición produciría una inmunodepresión rápida e intensa disminuyendo la inflamación hepática. No obstante, la inhibición intensa y persistente del NF- κ B puede ser peligrosa por facilitar el riesgo de infecciones¹⁶. Este riesgo puede ser especialmente alto en pacientes con HA grave, especialmente si existe una cirrosis establecida, dado que en estas circunstancias suele existir un aumento de la endotoxemia y de la translocación bacteriana que, de por sí, también aumentan el riesgo de infecciones.

En este sentido, y a fin de no prolongar la administración inadecuada de esteroides en la HA, Mathurin y cols.¹⁷ han propuesto un criterio simple para la identificación precoz de los pacientes que no van a responder al tratamiento con corticosteroides. Este criterio consiste en el cambio precoz en los niveles de bilirrubina al 7º día del tratamiento, habiéndose observado que si la bilirrubina no desciende no mejora la supervivencia y, por tanto, debe suspenderse el tratamiento esteroideo. En efecto, mientras que la supervivencia a los 6 meses fue del 82% en los pacientes que presentaron un descenso de la bilirrubina al 7º día, la supervivencia fue solo del 23% en los pacientes en los que no se redujo la bilirrubina.

Así pues, disponemos de suficientes evidencias científicas que indican que los pacientes con HA grave, definida por la presencia de encefalopatía hepática o una función discriminante de Maddrey ≥ 32 o MELD ≥ 21 , pueden beneficiarse del tratamiento con corticosteroides, siempre y cuando el paciente no presente sepsis, síndrome hepatorenal o hemorragia digestiva. El número de pacientes para evitar una sola muerte es de cinco pacientes¹⁸, mientras que el resto recibirían corticoides sin obtener ningún beneficio y, en cambio, estarían expuestos a padecer los efectos adversos de estos fármacos, lo que podría evitarse detectando precozmente los pacientes no respondedores o estableciendo pautas más cortas si se asocian a nutrición enteral (ver más adelante). En cambio, el tratamiento con esteroides no está en la actualidad indicado en los pacientes con una HA que presentan una función discriminante <32 o un MELD <21 .

4.4.2. Pentoxifilina

Existen muchos datos que sugieren que el TNF- α juega un papel fundamental en la patogenia de la lesión hepática inducida por el alcohol tanto en modelos experimentales como en el hombre. Basado en estos datos se ha efectuado un estudio controlado para valorar la eficacia de pentoxifilina, un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, en la HA grave¹⁹. En este estudio se compararon los efectos de la administración oral de 400 mg/8h de pentoxifilina durante un mes frente a placebo en 101 pacientes con HA y función discriminante de Maddrey ≥ 32 . La mortalidad a corto plazo, según la intención de tratar fue del 24% con pentoxifilina y del 46% con placebo ($p=0,04$; RR=0,59; IC del 95%: 0,35-0,97). Esta mayor supervivencia fue debida a una menor incidencia de síndrome hepatorenal, sin que curiosamente se produjesen cambios significativos en los niveles circulantes de TNF- α , lo que sugiere que el efecto de pentoxifilina podría estar relacionado con otros mecanismos como una acción sobre los cambios circulatorios inducidos por la insuficiencia hepática. Recientemente se ha publicado un estudio comparando los efectos de pentoxifilina frente a prednisolona durante 28 días en 68 pacientes con HA grave (Maddrey ≥ 32)²⁰. La mortalidad a los 3 meses fue significativamente superior en el grupo tratado con prednisolona (35,2 frente al 14,7% en el grupo que recibió pentoxifilina). También en este estudio se observó una menor incidencia de síndrome hepatorenal en el grupo tratado con pentoxifilina.

Es evidente que se requieren más estudios para confirmar estos resultados favorables, pero dado que pentoxifilina es un fármaco seguro y asequible debería usarse en los pacientes con HA grave, especialmente si existen contraindicaciones para los corticosteroides, tal y como recomienda la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas²¹.

4.4.3. Suplementos nutricionales

La gran mayoría de los pacientes con HA presentan signos más o menos intensos de malnutrición que se correlacionan claramente con la mortalidad. Por ello, la nutrición constituye uno de los pilares básicos del tratamiento de estos pacientes.

Se han efectuado diversos estudios que han evaluado el efecto de la nutrición en la HA. En la mayoría de ellos se observó una mejora de las pruebas de función hepática y de los parámetros nutricionales, pero sin cambios significativos en la supervivencia²². En el estudio más reciente, Cabré y cols.²³ compararon la nutrición enteral con Hepatical® con el tratamiento con prednisolona en pacientes con HA grave (encefalopatía o Maddrey ≥ 32) observando la misma mortalidad en ambos grupos durante el mes de tratamiento y una tendencia a una menor mortalidad al año en los pacientes tratados con nutrición. Es de destacar que nueve de los 10 pacientes tratados con corticoides que fallecieron durante el seguimiento lo hicieron durante el mes posterior a la alta hospitalaria y en todos los casos fueron por infecciones, lo que sugiere que quizás habría de modificarse la pauta habitual de corticosteroides en función de la evolución de la HA. La combinación de nutrición enteral y esteroides se ha evaluado con resultados esperanzadores en un estudio piloto²⁴, en el que la administración de corticosteroides solo se mantenía hasta que se conseguía una mejora de los valores de bilirrubina y protrombina, sugiriendo un efecto beneficioso sinérgico entre ambos tratamientos, lo que habrá de confirmarse en estudios controlados.

4.4.4. Terapia anti-TNF- α

Se han evaluado dos agentes anti-TNF- α en el tratamiento de la HA: infliximab y etanercept. El desarrollo de infecciones graves en pacientes que ya están predispuestos es el principal inconveniente para el uso de estos fármacos. En efecto, a pesar de los resultados prometedores de algunos estudios preliminares con infliximab, un estudio multicéntrico francés controlado y aleatorio hubo de ser interrumpido prematuramente tras la inclusión de los primeros 36 pacientes al observarse que la mortalidad (debida fundamentalmente a infecciones graves) era el doble en los pacientes tratados con infliximab que en los que recibían placebo²⁵. La dosis de infliximab (10 mg/Kg peso iv, tres veces al día los días 1, 14 y 28) ha sido criticada como demasiado alta en comparación con la dosis de 5 mg/Kg peso empleada en otros estudios preliminares.

Si bien etanercept parecía aumentar la supervivencia de la HA en un estudio piloto pequeño, en un posterior estudio aleatorio controlado con placebo la probabilidad de supervivencia a los 6 meses fue peor en el grupo tratado con etanercept²⁶. Por consiguiente, en la actualidad estos agentes anti-TNF- α solo pueden emplearse en el contexto de ensayos clínicos.

4.4.5. Diálisis con albúmina

El sistema de recirculación de absorbentes 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 una mejora de la insuficiencia renal y de la encefalopatía. No obstante, se requiere la realización de estudios prospectivos y aleatorios que confirmen su eficacia antes de que se pueda aplicar en la práctica clínica diaria.

4.4.6. Trasplante hepático

La elevada mortalidad de la HA grave a corto y medio plazo, incluso en pacientes que se mantienen abstinentes, hace que en muchas ocasiones se haya planteado la oportunidad de trasplante hepático en estos pacientes. Sin embargo, actualmente la HA no constituye una indicación aceptada de trasplante dado que existe el antecedente de consumo reciente de alcohol, lo que comporta un pronóstico incierto en cuanto a que el paciente se mantenga abstinentes después de un hipotético trasplante. En la mayoría de centros se requiere un periodo de abstinencia mínimo de 6 meses antes de considerar la posibilidad de trasplante hepático²⁷.

5. CONCLUSIONES

El diagnóstico de la HA se basa en una historia de consumo abusivo de alcohol, ictericia y la ausencia de otras posibles causas de hepatitis. Aunque la biopsia no es imprescindible para el diagnóstico su realización es útil para confirmar el diagnóstico, establecer la intensidad de las lesiones y saber si ya existe una cirrosis, lo que empeora el pronóstico del paciente. La abstinencia alcohólica constituye una piedra fundamental en el tratamiento de esta enfermedad. Los pacientes deben recibir un soporte proteico y calórico adecuados, sobre todo si presentan malnutrición, lo que suele ocurrir en la mayoría de casos con HA grave. Es fundamental, además, detectar y tratar precozmente los posibles complicaciones derivadas de la hipertensión portal y vigilar estrechamente la posible aparición de complicaciones infecciosas.

En los pacientes con HA grave (con encefalopatía, o Maddrey ≥ 32 o MELD ≥ 21 está indicada la administración de prednisolona a la dosis de 40 mg/día, salvo que existan contraindicaciones para su uso. A los 7 días del inicio del tratamiento si no se observa mejora en la bilirrubina debe suspenderse el tratamiento esteroideo y administrar pentoxifilina. La administración de pentoxifilina también está indicada si existen contraindicaciones a los esteroides y parece ser útil en la prevención del síndrome hepatorenal, que puede ser causa de muerte.

Los pacientes con HA no grave, cuya supervivencia a corto plazo del 90%, no deben tratarse con corticoides, dado que el riesgo de complicaciones como infecciones sistémicas supera los beneficios. En la Figura 1 se propone un algoritmo de tratamiento de la HA.

En el futuro, posiblemente podremos mejorar la supervivencia de estos pacientes tanto con la introducción de nuevos fármacos más efectivos como con la combinación de diversas medidas terapéuticas a fin de tratar de una manera más racional una enfermedad de patogenia tan compleja como es la HA.

Por último, hacen falta estudios bien desarrollados sobre el trasplante hepático en pacientes cuidadosamente seleccionados con HA grave que no responden al tratamiento médico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-11.
2. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 221-32.
3. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
4. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.
5. 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.
6. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743-6.
7. Bargalló A, Serra I, Marín I, y cols. Factors pronòstics associats a la mortalitat dels pacients amb hepatitis alcohòlica greu. *Annals Medicina* 2011 (supl 1); 94 : S1-S1.
8. Rincon D, Lo IQ, 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.
9. 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.
10. 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: 1915-22.
11. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003; 348: 1786-95.
12. 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.
13. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis?. A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990; 113: 299-307.
14. Christensen E, Glud C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis. A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995; 37: 113-8.
15. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P et al. Corticosteroids improves 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 alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36: 480-487.
16. Barnes PJ, Larin M. Nuclear factor-kappa B. A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
17. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363-9.
18. O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006; 44: 633-6.
19. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds TB, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-48.
20. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1613-1619.
21. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51: 307-28.
22. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357-73.
23. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, et al. Short and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition. A multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36-42.

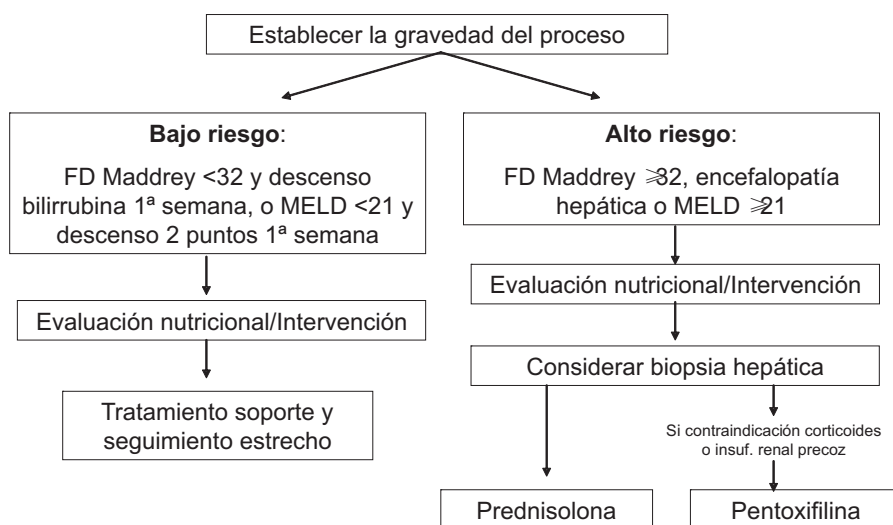
24. Álvarez MA, Cabré E, Lorenzo-Zúñiga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1375-80.
25. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390-7.
26. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-60.
27. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: past, present, and future. *Liver Transpl* 2007; 13: 190-2.

Tabla 1. Índices pronósticos de la hepatitis alcohólica

Índice o función discriminante de Maddrey			
FD: $4,6 \times \text{tiempo de protrombina (segundos)} + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$			
Índice o función discriminante de Maddrey modificada			
FDm: $4,6 \times [\text{tiempo protrombina paciente} - \text{tiempo protrombina control (segundos)}] + \text{bilirrubina (mg/dl)}$			
MELD: $3,8 \times \log_e(\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,2 \times \log_e(\text{INR}) + 9,6 \times \log_e(\text{creatinina mg/dl})$			
Índice de Glasgow:			
	<u>Puntuación</u>		
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Edad	<50	>50	-
Leucocitos ($10^9/\text{xl}$)	<15	>15	-
Urea (mmol/l)	<5	>5	-
Protrombina (ratio)	<1.5	1.5-2	>2
Bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	<125	125-250	>250
Índice de Lille: $3,19 - 0,101 \times \text{edad (años)} + 0,147 \times \text{albúmina basal (g/L)} + 0,0165 \times \text{evolución bilirrubina } (\mu\text{M}) - 0,206 \times \text{insuficiencia renal (sí-1 / no-0)} - 0,0065 \times \text{bilirrubina basal } (\mu\text{M}) - 0,0096 \times \text{TP (seg)/ INR}$			
Índice ABIC: $\text{edad} \times 0,01 + \text{bilirrubina} \times 0,08 + \text{creatinina} \times 0,3 + \text{INR} \times 0,8$			

Figura 1. Propuesta de algoritmo terapéutico en la hepatitis alcohólica.

Algoritmo terapéutico en la hepatitis alcohólica



INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA DE ORIGEN TÓXICO

Raúl J. Andrade

Centro: Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario "Virgen de la Victoria". Departamento de Medicina, Universidad de Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Barcelona. Spain

Introducción

Las reacciones adversas a fármacos, pero también a medicinas alternativas, incluyendo los productos de herboristería y suplementos dietéticos es actualmente un problema de salud de importancia creciente. Dicha importancia deriva principalmente del hecho de que tales reacciones adversas pueden ser graves e incluso mortales y su curva de crecimiento es constante en los últimos años (1). Las reacciones adversas hepáticas ocuparon el primer lugar entre las que resultan en retirada de los fármacos del mercado o advertencias de seguridad a instancias de la FDA (2). De otra parte, un análisis reciente de las causas de fallo hepático agudo en USA indica que el paracetamol es responsable del 46% de los casos y la idiosincrasia a fármacos de otro 11% adicional (3). Las reacciones hepáticas idiosincrásicas a los fármacos, al ocurrir con una frecuencia muy baja, no son detectadas durante el proceso de desarrollo, y por ello típicamente se hacen visibles tras la exposición de decenas de miles de pacientes una vez autorizado el medicamento. Por otra parte, la ausencia de test diagnósticos objetivos y la variabilidad en su presentación clínica con frecuencia conllevan un retraso en el diagnóstico de toxicidad hepática.

Definiciones y fenotipos

La insuficiencia hepática aguda provocada por fármacos se define por la aparición de encefalopatía y alteraciones de la coagulación (international normalized ratio [INR] > 1.5) en un intervalo que oscila entre 8 y 26 semanas tras la presentación del cuadro de hepatotoxicidad, cuando ocurre en un hígado sin enfermedad crónica aparente (4). Esta variedad de toxicidad hepática se encontraría en el extremo del espectro de una expresión fenotípica muy variable, cuya forma de presentación más común es un cuadro clínico que simula la hepatitis vírica (5). Debido a que en muchas ocasiones no se dispone de material histológico, los fenotipos de toxicidad hepática se caracterizan mediante criterios bioquímicos, en base a la actividad de la ALT y de la FA séricas (cuando se elevan de forma aislada) y la relación (R) entre ambas (cuando la elevación es simultánea) en hepatocelular ($R \geq 5$), colestásica ($R \leq 2$) y mixta ($R 2-5$) (6). La R debe calcularse de la muestra inicial de sangre, ya que si se hace durante una fase más avanzada puede cambiar el patrón de lesión (de hepatocelular a colestásico o mixto) debido al diferente tiempo de resolución de las enzimas hepáticas (más rápido para ALT que para FA), (7) y su cálculo es, además, imprescindible para aplicar la escala de causalidad de CIOMS/RUCAM. La clasificación de la lesión hepática utilizando este criterio exhibe una buena correlación, en general, con la lesión hepática subyacente y es excelente a efectos pronósticos (8,9). Un reciente grupo internacional de consenso ha propuesto unos grados de severidad de la toxicidad hepática por fármacos (Tabla 1), de los cuales los grados 3 y 4 cumplirían los requisitos de insuficiencia hepática aguda (10).

Epidemiología

En la práctica el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica asociada al consumo de la mayoría de los agentes farmacológicos se cree que oscila entre 1/10.000 a 1/100.000 sujetos expuestos, pero la incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es muy poco conocida. El diagnóstico de hepatotoxicidad por fármacos es considerablemente menos frecuente que el de otras causas de enfermedad hepática. La causa tóxica supuso el 4,7% de los casos de ictericia ingresados en un hospital general, pero la mayoría eran debidos a paracetamol y sólo un 0,7% se atribuyeron a mecanismo idiosincrásico (11). Entre pacientes hospitalizados, la incidencia de hepatotoxicidad idiosincrásica se ha estimado entre 0,7% y 1,4% (12). Los agentes antibacterianos, los antiinflamatorios no esteroideos y anticonvulsivantes ocupan los primeros lugares en la lista de grupos terapéuticos incriminados en hepatotoxicidad, (8,13) siendo amoxicilina/ácido-clavulánico en términos absolutos la molécula involucrada en un mayor número de incidencias. (8,13) Existe una marcada variabilidad geográfica en cuanto al agente responsable del daño hepático. En los países occidentales la mayor parte de los casos se asocian a antibióticos, anticonvulsivantes y a fármacos psicótropicos, correspondiendo menos del 10% a productos de herboristería y suplementos dietéticos, aunque esta proporción tiende a incrementarse en los últimos años (8, 13-17). En Asia, éstos últimos son una causa relevante de hepatotoxicidad (18). Hasta la fecha, únicamente se ha realizado un estudio poblacional (en un área del norte de Francia), que 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). Este estudio proporciona figuras tanto de la incidencia de casos de hepatotoxicidad en la población general como de la proporción de casos con evolución grave; se identificaron 95 pacientes con potencial hepatotoxicidad, de los cuales 34 cumplían criterios de causalidad, y 2 (5,8%) fallecieron como consecuencia de la toxicidad hepática (14). La variabilidad en la evolución reportada en los distintos estudios dificulta la comparación de los resultados. En el Registro Español de Hepatotoxicidad 4% de casos sufrieron una evolución fulminante (8), mientras que en el Drug-

Induced Liver Injury Network (DILIN) en USA un 8% de los pacientes fallecieron durante los 6 primeros meses de seguimiento pero la mayoría de ellos lo hicieron por causa no relacionada con el hígado (13). En conjunto se estima que 1-2 individuos por millón de habitantes/año desarrollarán un fallo hepático agudo por fármacos y el 80% fallecerán o requerirán un trasplante (8, 9, 13, 14).

La ocurrencia de casos de insuficiencia hepática aguda relacionada con fármacos en la práctica clínica es el exponente de la deficiencia aún existente en un desarrollo clínico seguro y predictivo de los medicamentos. Los biomarcadores para la detección precoz de hepatotoxicidad durante el desarrollo son los niveles de ALT y de bilirrubina total, pero presentan problemas de especificidad y sensibilidad y hay ejemplos recientes (troglitazona) en los que las señales de hepatotoxicidad fueron malinterpretadas, o directamente ignoradas. Esto es debido a que elevaciones marcadas de ALT pueden no ser predictivas de lesión hepática progresiva y en muchos casos se adaptan, normalizándose pese al mantenimiento del tratamiento. Desde la observación por Hyman Zimmerman hace más de 4 décadas de que los pacientes que sufrían una lesión hepatocelular con ictericia atribuible a un fármaco (una vez excluidas otras causas de hepatitis e hiperbilirrubinemia) tenían un riesgo de muerte por fallo hepático no inferior al 10%, (19) (conocida como la "ley o regla de Hy") la combinación de ALT y bilirrubina incrementadas ha sido considerada como una señal potencial mucho más seria de toxicidad hepática que una elevación aislada de transaminasas con independencia de la magnitud de la misma (20). Esto es debido a que una elevación de bilirrubina con un patrón de citolisis, y sin elevación significativa de fosfatasa alcalina, es indicativa de disfunción hepatocitaria severa. La FDA hace algunos años adaptó esta regla a los ensayos clínicos proponiendo que un caso cumpliría la ley de Hy cuando se detectase la combinación de ALT > 3 x LSN y bilirrubina total > 2 x LSN, no precedidos por una elevación de fosfatasa alcalina y se hubiesen descartado razonablemente otras causas (20). La aparición en un ensayo clínico de casos de esta naturaleza, es predictiva de la ocurrencia posterior de casos de fallo hepático al exponerse al fármaco. La FDA ha propuesto, asimismo, una gráfica que compare los valores de ALT con los de bilirrubina total para dividir a los pacientes de un ensayo clínico en cuatro grupos y detectar así, rápidamente los que cumplen la ley de Hy y requerirían un análisis más detallado (21). Esta herramienta, denominada eDISH (evaluation of DrugInducedSeriousHepatotoxicity), ha sido recientemente utilizada con buen resultado en ensayos fase III de rivaroxaban un nuevo anticoagulante oral (22) (Figura 1).

Patogenia

Entre los fármacos comercializados, muy pocos son capaces de producir lesión hepática en forma dependiente de la dosis y por ello se les denomina hepatotoxinas intrínsecas. El paracetamol y el ácido acetilsalicílico son los ejemplos más representativos. El paracetamol es un analgésico con un margen terapéutico muy amplio, pero cuando las dosis ingeridas exceden un umbral de seguridad provoca, en una elevada proporción de casos, necrosis centrolobulillar grave que puede seguir un curso fulminante. Ello es debido a una saturación de los sistemas de depuración y a la generación subsiguiente por la vía del citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) de un metabolito intermedio altamente reactivo que se une de forma covalente a proteínas del hepatocito. Inicialmente el glutatión depura a dicho intermediario tóxico, pero finalmente las reservas se agotan y se produce la lesión. En dicho proceso interviene la vía de la c-Jun N-terminal kinasa (JNK) una familia de la serina/threoninequinasas cuya activación prolongada por dosis tóxicas de paracetamol resulta en muerte celular (23). No obstante, la variabilidad individual en la aparición de lesión ante un dosis tóxica es también importante y ello parece depender de factores tanto ambientales como genéticos. La depleción de glutatión que provoca la desnutrición y el consumo crónico de alcohol que induce la actividad del CYP2E1 incrementa la gravedad de la toxicidad (24). Por otra parte, el factor de transcripción *Nrf2* regula la síntesis de GSH y otras enzimas depuradoras y es interesante señalar que *Nrf2* se activa con dosis subtóxicas de paracetamol, lo que indica que el umbral de toxicidad es modulado por la rápida activación de este factor de transcripción (25). La importancia de la respuesta del sistema inmune innato en la lesión por paracetamol viene subrayada por el hecho de que manipulaciones genéticas en el ratón pueden resultar tanto en resistencia a la toxicidad (ej. el *knockout* o mutante para interferón- γ (IFN γ), Fas o Fas ligando) como en susceptibilidad aumentada al daño hepático (animales *knockout* para interleucina (IL)-10 e IL-6 (26). Así, una vez iniciado el insulto, una respuesta Th1 disminuida o aumentada protegerían o incrementarían respectivamente la lesión hepática por paracetamol. El conocimiento del mecanismo de toxicidad del paracetamol y las evidencias obtenidas a partir de estos modelos animales han permitido extrapolaciones a las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas o impredecibles (no relacionadas con las características farmacológicas del medicamento) (25). Estas reacciones adversas hepáticas son el grueso de las que se ven en la práctica clínica y se deben básicamente a la interacción de tres circunstancias: un fármaco que tiene potencial de generar radicales tóxicos para el hígado, un sujeto genéticamente susceptible y la intervención factores ambientales. La insuficiencia hepática aguda sería el extremo de un espectro de lesión en el que la inducción de lesión hepática leve por radicales tóxicos no se adaptaría y persistiría de forma progresiva (Figura 2) y su patogenia ha sido revisada ampliamente (25). Se cree que variantes en genes responsables de los mecanismos de lesión, depuración y adaptación serían en último extremo determinantes esenciales en la aparición de toxicidad idiosincrásica y en su gravedad. Si bien algunas variantes tales como el genotipo doble nulo de la glutatión transferasa o genotipos mutantes combinados de superóxidodismutasa mitocondrial y de la glutatión peroxidasa se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes con hepatotoxicidad idiosincrásica que en controles (27, 28), ningún genotipo identificado hasta el momento actual, ya sea en estudios de genes candidatos o en estudios amplios del genoma, ha demostrado incrementar el riesgo de evolución fulminante de una reacción hepatotóxica. Sin embargo, algunos datos sugieren que el sistema inmune podría ser importante en dicha progresión. En el Registro Español se encontró que los pacientes con toxicidad hepática de evolución grave tenían genotipos bajos productores de IL-4 (una citoquina antiinflamatoria) y recuentos bajos o normales de eosinófilos (29). Es interesante señalar que la eosinofilia periférica y hepática fue protectora del daño hepatotóxico severo en la base de datos SADRAC en Suecia (30).

Factores de riesgo de evolución grave

Como se ha mencionado anteriormente, hasta el momento actual no se han identificado los determinantes genéticos que condicionan un fallo en los mecanismos de adaptación y resultan en lesión hepática tóxica progresiva y, en última instancia, fulminante. Sin embargo, algunos estudios han apuntado que el riesgo de evolución fulminante tiene relación con variables del fármaco responsable y con características del huésped (31). Los factores de riesgo ambientales que influyen sobre la toxicidad por paracetamol ya han sido comentados previamente, pero en lo que hace referencia a la hepatotoxicidad idiosincrásica, un estudio reciente, revisando 2 bases de datos farmacéuticas con información sobre los fármacos más frecuentemente prescritos en USA, así como la distribución de casos de hepatotoxicidad en la base de datos SADRAC ha puesto de manifiesto que la incidencia global de toxicidad hepática y de fallo hepático fulminante, trasplante y muerte es más frecuente con los compuestos que se administran a una dosis diaria $\geq$ a 50 mg/día, en comparación con aquellos que se administran a dosis inferiores (32). En un análisis posterior, y utilizando similar metodología, el mismo grupo demostró que los compuestos con un metabolismo hepático estimado en más de un 50% causaban una frecuencia significativamente mayor de elevaciones significativas de ALT, insuficiencia hepática, trasplante y muerte que los que tienen un metabolismo hepático menor del 50% (33).

Por otra parte, el potencial de cada agente individual para causar daño hepático fulminante parece ser muy variable; en la base de datos SADRAC osciló entre un máximo de 40% para los casos de toxicidad relacionados con halotano y un riesgo nulo de evolución grave en la toxicidad hepática inducida por eritromicina (9).

En lo referente a factores del huésped predictivos de evolución grave, el fenotipado de amplias series de casos en los estudios prospectivos de Registro Español y americano (8, 13), y en la base de datos retrospectiva sueca (9) ha permitido identificar variables demográficas relacionadas con una evolución grave de la reacción hepatotóxica, pero con resultados contradictorios. En las cohortes española (8) y sueca (9), la lesión hepatocelular se asoció a una mortalidad (y trasplante) más elevada que las colestásica y mixta (Figura 3), y los pacientes con lesión hepatocelular e ictericia tuvieron una mortalidad del 11.7% y del 12.7%, respectivamente lo que supone una validación de la ley de Hy. 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 (13). En realidad, el patrón colestásico conllevó la mayor mortalidad en la cohorte americana (Figura 4), si bien hay que precisar que en este último caso la práctica totalidad de los pacientes con lesión colestásica que fallecieron lo hicieron como consecuencia de comorbilidades y no por la propia enfermedad hepática (13). En otro estudio prospectivo español de las causas de hepatitis aguda grave, entre las atribuidas a fármacos, la mortalidad de los patrones hepatocelulares y colestásicos fue similar (34). Estas discrepancias pueden explicarse, en parte, porque edad (y sexo) influyen la expresión hepatocelular y colestásicas 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 (35). Los sujetos con colestasis tóxica al ser de una edad promedio más elevada tendrían menos opciones de trasplante que los sujetos con lesión hepatocelular. No obstante, un análisis multivariante de la cohorte española determinó que las variables que se asociaban de forma independiente con el riesgo de desarrollo de fallo hepático fulminante eran el patrón hepatocelular, una bilirrubina total elevada en la presentación y el sexo femenino (el 90% de todos los casos eran mujeres) (8). Este perfil predictivo de evolución fulminante ha sido confirmado en otros estudios. En una revisión de 313 pacientes con toxicidad hepática idiosincrásica ingresados en un único centro en la India en un periodo de 12 años en las que los antituberculosos eran responsables de más de la mitad de los casos, la evolución fulminante fue más frecuente en mujeres que en hombres (23% vs 17%) y una bilirrubina elevada fue predictiva de evolución desfavorable (36). De igual modo, un análisis de los trasplantes por hepatotoxicidad idiosincrásica en USA encontró un predominio marcado del sexo femenino (75%) (37), y más recientemente, en una serie de 133 pacientes con fallo hepático agudo idiosincrásico atribuible a fármacos, un 71% de los pacientes eran mujeres, un 78% tenían patrón hepatocelular y los niveles promedios de bilirrubina eran 20 mg/dL (38). La bilirrubina, en cambio, fue predictiva de mortalidad tanto para la lesión hepatocelular como la colestásica en la cohorte sueca, en la cual también la AST se comportó como variable predictiva independiente (9).

Como se mencionó anteriormente, además, la eosinofilia periférica y en tejido en tejido hepático (en ausencia de necrosis significativa) fueron marcadores de buen pronóstico en la cohorte sueca (30) y este perfil estaba asimismo presente en la serie española (29), pero no tuvo valor predictivo en el DILIN (13). Un análisis reciente de una serie de casos de hepatotoxicidad idiosincrásica en niños y adolescentes en la India puso de manifiesto que la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad se asociaba igualmente a un menor riesgo de evolución fulminante (39). Finalmente, en la base de datos SADRAC la presencia de necrosis hepática en la biopsia comportaba un peor pronóstico (30).

Evaluación de causalidad

La insuficiencia hepática aguda relacionada con paracetamol es poco frecuente en España a diferencia de los que ocurre en otros países Occidentales, suponiendo un 2.2% del total de casos de fallo hepático en un estudio multicéntrico reciente sobre las causas de la insuficiencia hepática aguda en nuestro país (40). El diagnóstico de toxicidad hepática por paracetamol se basa en la historia previa de sobredosis, detección de niveles plasmáticos de paracetamol y niveles marcadamente elevados de transaminasas con alteraciones variables del tiempo de protrombina (41). El diagnóstico de hepatotoxicidad idiosincrásica es de exclusión y por ello es necesario un alto grado de sospecha clínica y la existencia de una cronología compatible de exposición a un fármaco o tóxico conjuntamente con una batería de pruebas diagnósticas que sean capaces de eliminar una serie de causas alternativas. En los casos de evolución grave o

fulminante es particularmente importante excluir la etiología viral (virus de la hepatitis A y B, herpes virus, etc....), autoinmune, enfermedad de Wilson, vascular (Budd-Chiari), isquémica, neoplásica (infiltración aguda del hígado), y atrofia aguda del embarazo. Además, en series amplias de casos en USA y España (4, 40) se ha puesto de manifiesto que la causa indeterminada, tras la cual en ocasiones hay un fármaco o tóxico (42) oscila entre un 15% (4) y un 32% (41).

A la dificultad primaria que entraña la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad, en la evolución grave o fulminante se suma un problema adicional, que es la ausencia de mejoría tras la retirada del fármaco sospechoso ("dechallenge" negativo). Esta circunstancia, determina que si aplicamos escalas diagnósticas de probabilidad como la de CIOMS/RUCAM que sustraen 2 puntos por un dechallenge negativo (y se dejan de sumar hasta 3 puntos por dechallenge positivo), se obtengan bajas puntuaciones (43).

Investigadores del AcuteLiverFailureStudyGroup en USA pusieron recientemente a punto un método extremadamente sensible y específico de cromatografía líquida electroquímica de alta presión (HPLC-EC) para la identificación de aductos paracetamol-proteína liberados al torrente circulatorio al unirse covalentemente el intermediario N-acetil-p-benzoquinoneimina con grupos cisteína de las proteínas hepáticas y que representan el paso inicial e irreversible del daño hepático por paracetamol. En una cohorte de más de 800 pacientes con fallo hepático agudo de distintas etiologías y en pacientes con sobredosificación por paracetamol que no hubiesen desarrollado insuficiencia hepática se encontró que la sensibilidad y especificidad del ensayo fue del 100%. Es interesante señalar en 19% pacientes con fallo hepático agudo de origen indeterminado se detectaron aductos en unos niveles y rangos similares a los de los pacientes lesión hepática causada por paracetamol, sugiriendo la responsabilidad del fármaco (40). Sin embargo esta herramienta diagnóstica que proporciona en la práctica el primer biomarcador para el diagnóstico de hepatotoxicidad no ha sido aún implementada en la práctica clínica habitual, al parecer por problemas de estandarización.

En consecuencia, en el momento actual y hasta la disponibilidad de marcadores específicos de toxicidad hepática idiosincrásica y particularmente de toxicidad grave, la adjudicación a fármacos de un cuadro de insuficiencia hepática aguda se ha encomendado al criterio de expertos después de una cuidadosa exclusión de otras causas y con información más o menos robusta de la exposición a fármacos (38), pero el diagnóstico con este método es en ocasiones cuestionable.

La utilidad de biopsia hepática para la evaluación de una insuficiencia hepática aguda de posible origen tóxico es controvertida. La presencia de patrón mixto hepatocelular y colestásico, la localización pericentral de la necrosis y la infiltración con eosinófilos, aunque no completamente específicas, son sugestivas de etiología tóxica (44). En situaciones particulares, por ejemplo, la distinción de una hepatitis tóxica grave con manifestaciones de autoinmunidad, de una auténtica hepatitis autoinmune de evolución fulminante, la biopsia se juzga esencial (38). En realidad, la identificación de un cuadro de hepatitis aguda con marcadores de autoinmunidad en un paciente expuesto a fármacos plantea un importante dilema diagnóstico (45) y, recientemente, expertos clínicos y patólogos han tratado de sistematizar las características histológicas de la hepatitis autoinmune y la hepatitis tóxica, revisando de forma ciega material histológico de pacientes bien fenotipados con ambos diagnósticos, proponiendo a partir de este análisis patrones más específicos de cada una de ellas (46). Además, la obtención de material histológico puede diferenciar el sustrato de lesión (ej apoptosis de necrosis), lo que comporta implicaciones pronósticas (30, 44). Sin embargo, en el contexto de la insuficiencia hepática aguda, la biopsia hepática percutánea está generalmente contraindicada, debiendo realizarse habitualmente por vía transyugular y conlleva problemas de artefactos y heterogeneidad que la desaconsejan con fines pronósticos (42).

Tratamiento y prevención

La principal medida terapéutica en una sospecha de hepatotoxicidad es la inmediata supresión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial ya que la continuación del fármaco responsable de la hepatotoxicidad podría determinar una mayor probabilidad de evolución fulminante o crónica (47, 48). La N-acetilcisteína es el tratamiento de elección de la toxicidad hepática por paracetamol, en la que actúa reponiendo los depósitos de glutatión, pero debe administrarse durante las primeras 24 horas tras la intoxicación para que sea efectiva. El nomograma de Rumack, que usa los niveles plasmáticos de paracetamol en relación al tiempo transcurrido desde la exposición para calcular la necesidad de tratamiento, únicamente tiene validez cuando la sobredosificación ha ocurrido en un único punto temporal, pero es inútil para la toxicidad que ocurre por dosis altas repetidas, una variedad de toxicidad hepática por paracetamol que supone en USA el 50% de los casos (41). La N-acetilcisteína, probablemente por sus propiedades antioxidantes, ha mostrado una eficacia modesta en reducir la necesidad de trasplante 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 (49). Los corticoides aunque ocasionalmente se utilizan y parecen justificados en pacientes con hepatotoxicidad y manifestaciones de hipersensibilidad y en aquellos con rasgos de autoinmunidad, han sido ineficaces en ensayos clínicos controlados (50). Ningún otro tratamiento ensayado hasta el momento actual, incluyendo sistemas de soporte hepático artificial o diálisis con albúmina, ha demostrado una eficacia consistente en mejorar la supervivencia o reducir las necesidades de trasplante en pacientes con insuficiencia hepática aguda tóxica (41).

Trasplante y predicción de supervivencia

Una vez instaurada, la evolución espontánea de la insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol es muy diferente a la de la insuficiencia hepática tóxica idiosincrásica y por ello los modelos pronósticos que se utilizan son específicos para cada una de estas situaciones. Los pacientes con fallo hepático inducido por paracetamol tienen una probabilidad más elevada de resolución sin trasplante.

En el consorcio Americano Acute Liver Failure Study Group, 72 de 275 casos (26%) con esta variedad de insuficiencia hepática fueron incluidos en lista de trasplante. De ellos 29 se recuperaron sin trasplante, 23 recibieron un injerto, y 20 fallecieron en lista, conjuntamente con 54 pacientes de los que no eran candidatos a trasplante (51). Los criterios del King College, sencillos y aplicables a la cabecera del paciente para identificar a pacientes con fallo hepático por paracetamol supervivencia con escasa probabilidad de supervivencia sin trasplante (Tabla 2) mostraron en la citada cohorte una sensibilidad baja (27%), pero con elevada especificidad (90%) para predecir muerte o trasplante (51). En cambio, la toxicidad hepática idiosincrásica cuando evoluciona a insuficiencia hepática tiende a hacerlo en la variedad subaguda (Tabla 3), que es la de peor pronóstico con una elevada mortalidad sin trasplante (52). De hecho, la causa tóxica idiosincrásica es un factor predictivo independiente de mal pronóstico en los criterios del King College para la insuficiencia hepática aguda no relacionada con el paracetamol (41) (Tabla 2). Así, en una reciente cohorte de pacientes en USA con fallo hepático agudo tóxico idiosincrásico, la supervivencia libre de trasplante fue solo del 27.1% (38). Entre los factores asociados a la necesidad de trasplante, en los modelos de regresión logística, al margen de la encefalopatía, se han identificado valores elevados de bilirrubina, creatinina séricas e INR y una elevada puntuación de MELD (36, 38).

Los resultados del trasplante hepático en pacientes con insuficiencia hepática aguda tóxica son comparables a los obtenidos con otras etiologías. En una amplia cohorte de pacientes (n= 661) trasplantados con esta indicación en USA, la supervivencia al año fue de 76% (paracetamol), 82% (antituberculosos), 82% (antibióticos), y 79% (miscelánea). La probabilidad mas baja de supervivencia al año (52%) se observó entre los pacientes con hepatotoxicidad por antiepilépticos, especialmente debido al grupo pediátrico, ya que de entre los 22 pacientes con menos de 18 años pertenecientes a este grupo la supervivencia durante el primer años tras el trasplante fue sólo del 27% (53). En el modelo de Cox los predictores independientes de muerte tras el trasplante en la citada cohorte fueron la necesidad de soporte vital, la hepatotoxicidad por antiepilépticos en pacientes < 18 años y la creatinina sérica elevada (53).

Pies de figura:

Figura 1: Rápida identificación de casos que cumplen la ley de Hy en un ensayo clínico agrupándolos por los valores de ALT y bilirrubina total (ref 22)

Figura 2: Mecanismos de hepatotoxicidad idiosincrásica.

Figura 3: Curva actuarial de supervivencia de pacientes con hepatotoxicidad idiosincrásica en función del fenotipo (ref 8).

Figura 4: Mortalidad en diferentes registros de hepatotoxicidad en relación con el fenotipo (ref 8, 9 y 13).

Bibliografía

- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drugs events reported to the food and drug administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167:1752-1759.
- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287:2215-2220.
- Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-1415.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-54.
- 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.
- Bénichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990; 11:272-6.
- Fontana R, Seef L, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52: 730-42.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, 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.
- Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481-489.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury (DILI). *Clin Pharmacol Ther* 2011; 55:683-691.
- 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.
- Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 135-43.
- Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky MD, Watkins PB, Davern T, Serrano J, 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.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455.
- de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:71-80.

16. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton JR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 15-20.
17. Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 1992; 232: 133-138.
18. Takikawa H, Murata Y, Horiike N, Fukui H, Onji M. Drug-induced liver injury in Japan: an analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. *Hepatology Res* 2009; 39: 427-431.
19. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med* 1968;12:135-161.
20. Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS et al. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48, 1680-9.
21. Guo T, Gelperin K, Senior J. A tool to help you decide (detect) potentially serious liver injury). In Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2008.
22. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, Peters G, Horsmans Y, Larrey D, Maddrey W. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf* 2011;34:243-252.
23. Gunawan BK, Liu ZX, Han D, Hanawa N, Gaarde WA, Kaplowitz N. c-JunN-terminal kinase plays a major role in murine acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2006;131: 165-78.
24. Schmidt LE, Kalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 35: 876-882.
25. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Reviews Drug Discov* 2005;4:489-99.
26. Liu ZX, Govindarajan S, Kaplowitz N. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;127:1760-74.
27. Lucena MI, Andrade RJ, Martinez C, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 588-96.
28. Lucena MI, Garcia-Martin E, Andrade RJ, Martinez C, Stephens C, Ruiz JD, Ulzurrun E, et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010;52:303-312.
29. 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.
30. 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;25:1411-1421.
31. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246-2259.
32. 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.
33. Lammert C, Niklasson A, Björnsson E, et al. Oral medications with significant hepatic metabolism are at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51:615-620.
34. Ibañez L, Perez E, Vidal X, et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002;37:592-600.
35. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortés M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-2009.
36. Devarbhabhi H, Dierkhising R, Kremers W, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India, outcome, prognosis and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2396-2404.
37. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018-1023.
38. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52:2065-2076.
39. Devarbhabhi H, Karanth D, Prasanna K, Adarsh C, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: A single center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology* 2011: in press.
40. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13: 1389-95.
41. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 175-187.
42. Davern TJ, James LP, Hinson JA, et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2006; 130: 687-94.
43. García-Cortés M, Stephens C, Fernández-Castañer A, Lucena MI, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011;55: 683-691.
44. Kleiner D. The pathology of drug induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 364-372.
45. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, García-Bengoechea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry. The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; in press.
46. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2011; in press

47. Zimmerman HJ: Hepatotoxicity. The adverse effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver (2nd edn). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
48. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006; 44: 1581-1588.
49. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64.
50. 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.
51. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen induced acute liver failure: results of a multicenter prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372.
52. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
53. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the united network for organ sharing database. *Liver Transpl* 2009; 15: 719-29.

Tabla 1. Escala de clasificación de la gravedad (ref. 7 y 10)

Categoría	Gravedad	Definición
1	Leve	Elevación de los niveles séricos de ALT / FA cumpliendo criterios de DILI, pero la bilirrubina total sérica < 2 x LSN
2	Moderado	Elevación de los niveles séricos de ALT / FA cumpliendo criterios de DILI, y la bilirrubina total sérica ≥ 2 x LSN, ó hepatitis sintomática
3	Grave/Severo	Elevación de los niveles séricos de ALT / FA cumpliendo criterios de DILI y concentración de bilirrubina total ≥ 2 x LSN y uno de los siguientes: Internacional Normalized Ratio ≥ 1.5 Ascitis y/o encefalopatía , duración de la enfermedad < 26 semanas, y en ausencia de cirrosis hepática subyacente Fallo de otro órgano probablemente atribuido al evento de DILI (i.e. renal, pulmonar)
4	Fatal o Transplante	Muerte o transplante hepático durante el evento de DILI

ALT: alaninoaminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, **LSN**: Límite superior de Normalidad, DILI: del inglés *Drug Induced Liver Injury*.

Tabla 2. Criterios del King College para indicación de trasplante en la insuficiencia hepática aguda (ref 41).

IHA por paracetamol	IHA no relacionada con paracetamol
pH < 7.3*, o	INR > 6.5 (tiempo protrombina > 100 segundos) o 3 de los siguientes
Lactato arterial > 3.5 mmol/L a las 4 h o Lactato arterial > 3.0 mmol/L a las 12 h* o INR > 6.5 (tiempo protrombina > 100 segundos) Creatinina sérica > 3.4 mg/dL Grado 3-4 de encefalopatía	1. INR > 3.5 (tiempo protrombina > 50 segundos) 2. Edad < 10 o > 40 años 3. Bilirrubina sérica > 17.5 mg/dL 4. Duración ictericia > 7 días 5. Etiología: toxicidad fármacos, indeterminada.
* tras aporte de fluidos adecuado, INR (international normalized ratio)	

Tabla 3. Variedades de insuficiencia hepática aguda en relación con su presentación clínica (ref. 52)

Tipo	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Tiempo desde ictericia a encefalopatía (semanas)	0-1	1-4	4-12
Gravedad coagulopatía	+++	++	+
Gravedad ictericia	+	++	+++
Grado de hipertensión intracraneal	++	++	+/-
Supervivencia sin trasplante	Buena	Moderada	Baja
Causa típica	Paracetamol, hepatitis A y E	Hepatitis B	Hepatotoxicidad idiosincrásica

Figura 1

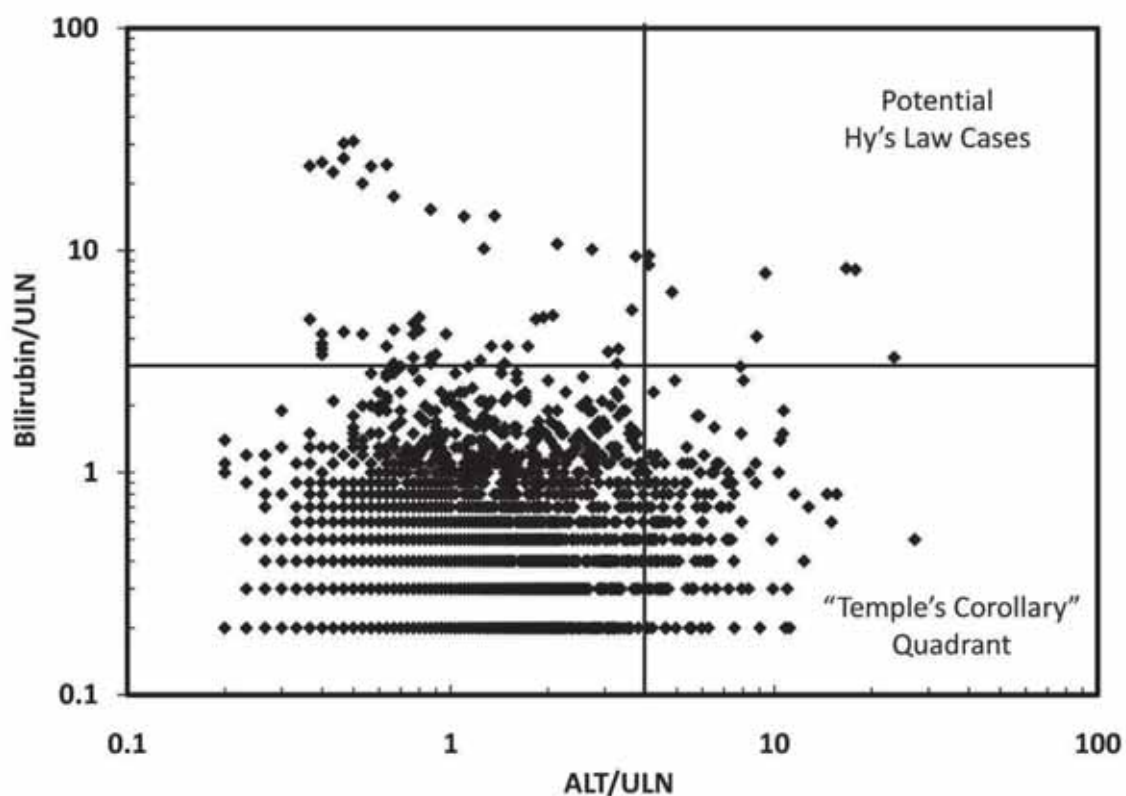


Figura 2



Figura 3

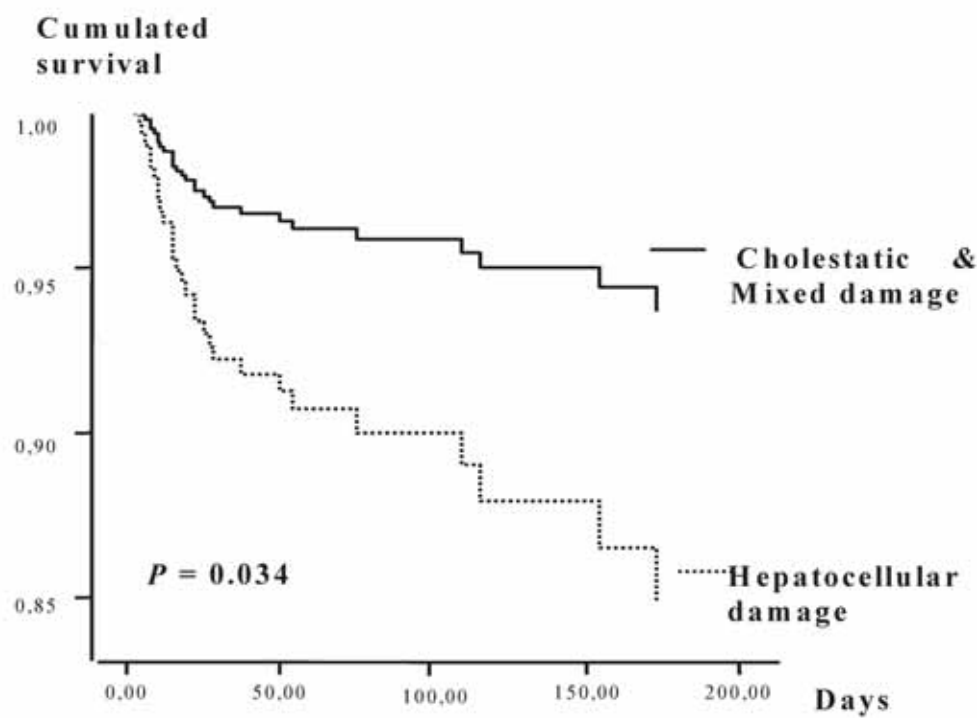
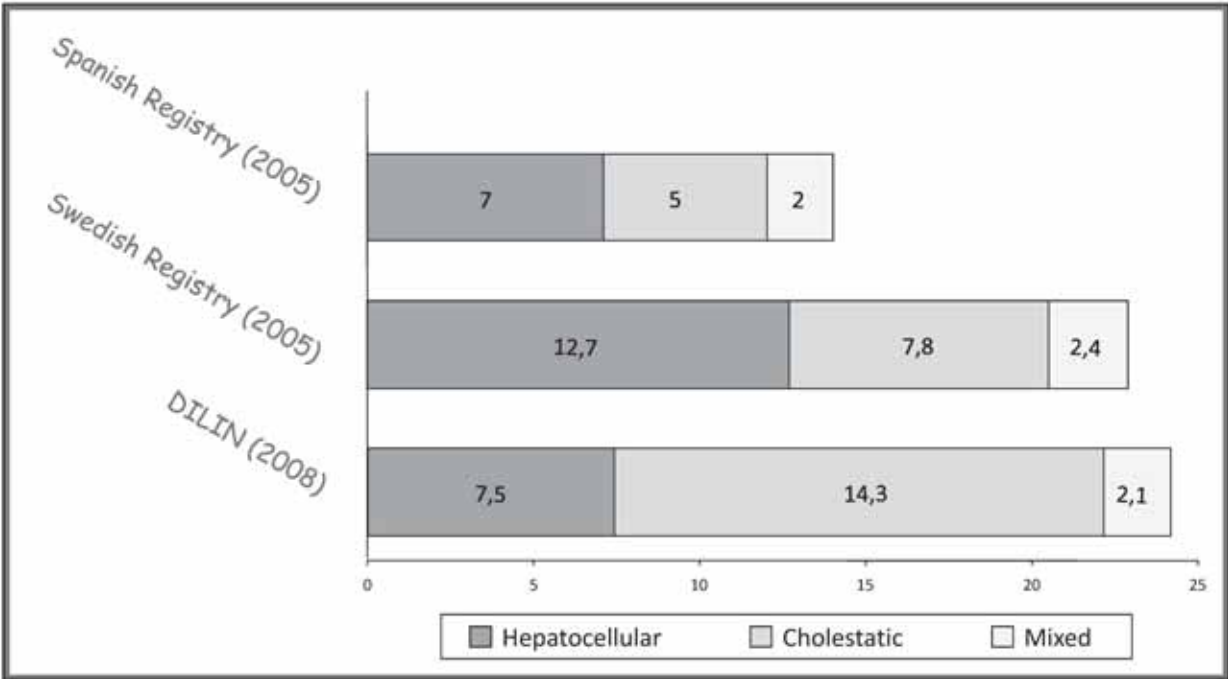


Figura 4



TRASTORNOS METABÓLICOS EN EL ENFERMO HEPÁTICO.

Javier Ampuero, Manuel Romero Gómez. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y ciberhd. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla. Sevilla.

SÍNDROME METABÓLICO Y NAFLD

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un espectro patológico que va desde la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis (NASH), en ausencia de consumo de alcohol en cantidades perjudiciales, y se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM)¹. Los criterios de SM comparten la resistencia a la insulina (RI) como denominador común, ya que la principal característica es la obesidad central, la cual causa RI. La RI es un estado en el que niveles más altos de insulina son necesarios para conseguir una función metabólica normal. Esto se debe a que el exceso de adipocitos provoca el aumento de ácidos grasos libres (AGL), lo que provoca un estado proinflamatorio que genera hiperinsulinemia. Lo expuesto es sugerido en varios estudios, que relacionan NAFLD con SM (3 veces más que en la población general)². Su incidencia está aumentando en los últimos años, pudiendo encontrarse hasta en un 30% de la población. NAFLD progresa en un 3% hacia NASH, ya con presencia de inflamación, y con potencial desarrollo de fibrosis (25%-30% de los NASH), cirrosis (estadio ya irreversible) e, incluso, cáncer³. Los pacientes con NASH ven reducidas sus expectativas de vida por causas cardiovasculares, más allá de las relacionadas con el hígado. Estas manifestaciones parecen relacionadas con el índice de masa corporal y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) (hasta un 75% presentan NAFLD en algún grado)⁴. La hipótesis de la patogénesis se basa, en primer lugar, en el desarrollo de esteatohepatitis por RI y, en segundo lugar, en la inflamación hepatocelular y fibrosis que se produce debido al estrés oxidativo y a la liberación de adipocitoquinas⁵. La RI influye en la esteatosis (principal característica de NAFLD) mediante dos mecanismos. En el primero, suprime la sensibilidad del receptor de insulina situado sobre la membrana del hepatocito, lo que implica la síntesis de AGL y la captación de grasa por los hepatocitos, depositándose en forma de esteatosis macrovesicular⁶. En el segundo, se incrementa el estrés oxidativo en los hepatocitos por la excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (originadas en la mitocondria y en la citocromo P-450)⁷. ROS promueve el paso a NASH y fibrosis por la peroxidación lipídica, que puede causar alteraciones en el ADN mitocondrial, pudiendo activar la cascada de la apoptosis⁸. Las adipocinas y las citoquinas proinflamatorias juegan un importante papel en la patogénesis de NAFLD y en el desarrollo de IR:

Adiponectina

La adiponectina es secretada, exclusivamente, por los adipocitos. Disminuye la gluconeogénesis hepática e incrementa el uso periférico de glucosa y AGL por los músculos. Para ello, activa los receptores PPAR γ (por lo que es inducida por las glitazonas) y activa la vía AMPK⁹. Presenta propiedades antiinflamatorias, reduciendo la esteatosis y los marcadores hepáticos de inflamación (IL-6 y TNF α), antilipogénicas y antiaterogénicas (se relaciona de manera inversa con la mortalidad cardiovascular). Otra acción importante es que protege a los hepatocitos de la acumulación de triglicéridos, a través del incremento de la β -oxidación¹⁰. La hipoadiponectinemia puede ser originada por causas genéticas, obesidad, RI, DM 2 y NAFLD. En relación a esta última, se ha observado una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la presencia de esteatosis, necroinflamación y fibrosis, así como con los niveles de TNF α , IL-6 y HOMA-IR¹¹.

Leptina

La leptina es responsable de la ingesta alimenticia y del gasto energético, considerándose anorexígena. A pesar de ello, en personas obesas se observa un incremento en sus niveles asociado a una disminución en sus receptores, lo que indica una resistencia a la leptina¹². Entre sus muchas acciones, destaca la profibrogénica (a través de TGF β 1) y la modificación de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (por lo que origina RI)¹³. Parece que las células diana de la acción fibrogénica son las células sinusoidales y las de Kupffer. Es regulada por IL-1, TNF α y la insulina, las cuales a menudo están elevadas en el espectro NAFLD¹⁴. Se ha visto que el tratamiento con leptina exógena corrige estas causas y disminuye la esteatosis, aunque a largo plazo se muestra inefectiva, probablemente por el desarrollo de resistencias¹⁵.

Resistina

La resistina es una hormona que se asocia a situaciones de inflamación como RI, obesidad y aterosclerosis. Es producida por los adipocitos y los macrófagos y se ha observado un aumento en pacientes con NASH¹⁶. Reduce la sensibilidad a la insulina en los hepatocitos, los adipocitos y el músculo esquelético, a través de la disminución de la activación de AMPK¹⁷. Sus niveles guardan una estrecha relación con los de TNF α , IL-6 y otros agentes inflamatorios¹⁸.

TNF α

El incremento de expresión de TNF α por el tejido adiposo influye en la RI que se da en la obesidad y en DM 2. Esto se debe a su papel como antagonista de la adiponectina, suprimiendo su transcripción y generando RI¹⁹. Esta acción la realiza alterando la vía de señalización de la insulina post-receptor. En presencia de NAFLD, su expresión hepática también está aumentada, lo que sugiere que es un intermediario entre RI y esteatosis²⁰. Por otra parte, el aumento de sus niveles incrementa el estrés oxidativo en el hígado y facilita la fibrosis y, por tanto, el paso a NASH²¹.

IL-6

La IL-6 es otra citoquina proinflamatoria producida por los adipocitos, además de células inmunológicas y endoteliales. Es clave en la regulación del proceso de inflamación y es responsable de la disminución de los efectos biológicos de la insulina en los hepatocitos y en el músculo esquelético. Esto último es así debido a la afectación que produce en la vía de la señalización de la insulina en los hepatocitos, que resulta en hiperglucemia y en hiperinsulinemia compensadora²². Hay estudios que sugieren que podría tener un papel en la resistencia a la leptina²³.

HEPATITIS C Y RESISTENCIA INSULÍNICA

En los últimos años, los estudios sobre los trastornos metabólicos que provoca la hepatitis C se han multiplicado. Se ha relacionado a la hepatitis crónica por VHC con RI y, en última instancia, con DM 2²⁴. Los sujetos con hepatitis crónica C desarrollan con más frecuencia DM 2 que los sujetos sin patología o con cirrosis de otra etiología, como se ha demostrado en un metaanálisis reciente²⁵, incluso una vez que han sido trasplantados. Esto tiene implicaciones clínicas, como la progresión de la fibrosis, y pronósticas, ya que influye en el éxito del tratamiento. La RI se relaciona, íntimamente, con el SM y sus diferentes características (hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial, obesidad central) así como con la esteatosis hepática o enfermedad cardiovascular. Los genotipos de VHC que se relacionan con mayor asiduidad con RI son el 1 y el 4²⁶. En pacientes con genotipo no 3, la RI y la esteatosis son importantes factores para la progresión de la fibrosis debido al aumento de leptina, disminución de adiponectina y el incremento del estrés oxidativo (con liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF α y IL-6). De esta forma, hay estudios donde la presencia de esteatosis en sujetos con VHC se relaciona con niveles altos de TNF α , niveles bajos de adiponectina y elevación de HOMA-IR²⁷. Sin embargo, el genotipo 3 provoca esteatosis "per se", a través de la acumulación de grasa según el nivel de replicación de VHC en hígado y suero²⁸. La ausencia de IR en la esteatosis viral indica que la esteatosis es consecuencia y no causa de IR en la hepatitis crónica C. La proteína del core del VHC juega un papel muy importante en el desarrollo de RI, mediante mecanismos dependientes del genotipo viral. Inhibe la expresión de PPAR γ y promueve la degradación (mediante la sobreexpresión de TNF α) de receptores de insulina (IRS-1 y IRS-2), lo cual se compensa con un aumento de la glucemia (disminución de glucogenogénesis, aumento de gluconeogénesis y producción hepática de glucosa)²⁹. Esto último resulta en un aumento de RI. El rol de los receptores PPAR γ hace que agonistas como las glitazonas se postulen como efectivas en la disminución de la RI en pacientes con hepatitis C crónica³⁰. Lo expuesto se refleja en el aclaramiento viral, al restaurarse la expresión de IRS-1 y IRS-2 y disminuir HOMA-IR, indicando el papel independiente que tiene VHC en la IR³¹. Otras asociaciones de la proteína del core son con la producción de ROS y con la esteatosis, inhibiendo la actividad de la proteína transportadora de triglicéridos e inhibiendo la secreción de VLDL³². Hay otras proteínas, no estructurales, como NS5A y NS5B que también incrementan TNF α y IL-6, influyendo una vez más en la RI³³. El estado de RI favorece la replicación viral, aumenta la progresión de la fibrosis y se asocia con menores índices de respuesta virológica inicial así como respuesta viral sostenida (en pacientes tratados con IFN y ribavirina)³⁴.

INFLUENCIA DE DM 2 EN LAS COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

Bien porque sea responsable, en gran medida, de cirrosis criptogénica (a través de NAFLD) o bien porque esté asociada a la cirrosis por VHC, el hecho es que hay un interés creciente en la influencia que tiene la DM2 en las diferentes complicaciones de la cirrosis, independientemente de su etiología. Entre ellas destacamos la encefalopatía hepática y el hepatocarcinoma por ser las de mayor relevancia clínica y científica.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es el trastorno neuropsiquiátrico que se desencadena tras insuficiencia hepatocelular, generalmente tras hemorragias digestivas, infecciones, diferentes fármacos o por hipertensión portal. En estudios recientes, se sugiere el estado inflamatorio como otro posible desencadenante³⁵. Como consecuencia de lo anterior, se acumulan sustancias tóxicas en el organismo (el amonio o GABA), siendo responsables del cuadro. Como hemos explicado en otros apartados, en la DM 2 tiene lugar un estado de RI que, en sí mismo, es un estado proinflamatorio (por la liberación de TNF α y IL-6). Además, podría haber un efecto sinérgico, ya que el propio TNF α contribuye al aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica a los productos tóxicos³⁶. Se han postulado otros factores por los cuales la DM 2 influiría en la EH. El estreñimiento es habitual en este tipo de pacientes, debido a un enlentecimiento en el tránsito gastrointestinal por gastroparesia y disminución de la motilidad (por neuropatía autonómica). Como resultado, tendríamos

un incremento en el sobrecrecimiento bacteriano³⁷. Por otro lado, la DM 2, por sí misma, se considera una enfermedad que compromete el sistema inmune y, por tanto, repercutir en un aumento de infecciones. Estas teorías parecen confirmarse en diversos estudios, que indican un aumento de incidencia de EH en sujetos con DM 2, un aumento en su severidad y una presentación a una edad más temprana, que aquellos sujetos no DM 2³⁸.

Hepatocarcinoma

DM 2 ha sido propuesta como factor de riesgo independiente para la aparición de hepatocarcinoma (HCC), y no sólo de manera sinérgica a la cirrosis por VHC, en estudios y metaanálisis recientes³⁹. En la mayoría de los casos, la DM 2 es preexistente al tumor. La hiperinsulinemia, causada por la RI, provoca una sobreexpresión de IGF-1. Este factor de crecimiento origina proliferación celular e inhibición de la apoptosis, siendo ambas importantes para el desarrollo de carcinogénesis⁴⁰. Otro efecto de la hiperinsulinemia es la asociación con una mayor fosforilación de sus receptores, como IRS-1, el cual también está sobreexpresado en las células tumorales⁴¹. La insulina se relaciona con la generación de ROS y la peroxidación lipídica, que ha sido implicada en mutaciones de genes supresores de tumores, como p53⁴². Además, la RI trae consigo el incremento en la producción de IL-6, TNF α y leptina, siendo todas ellas esenciales en la aparición de esteatosis y en la posibilidad posterior de HCC⁴³. La sobreexpresión de IGF-1 junto con las acciones de la propia insulina (efecto mitogénico) parece indicar que tanto el tratamiento con insulina exógena o con sulfonilureas potenciarían el efecto cancerígeno (al aumentar la hiperinsulinemia endógena), como ha sido observado en algunos estudios⁴⁴. El uso de sensibilizadores de insulina parece evitar los riesgos que entrañan los fármacos hiperinsulinizantes. Las biguanidas (metformina) actúan mediante la vía de AMPK, incrementando la β -oxidación de AGL, reduciendo la gluconeogénesis hepática, disminuyendo la absorción de glucosa por el intestino, aumentando el consumo en el músculo esquelético y modulando la expresión de citoquinas proinflamatorias⁴⁵. Por su parte, las glitazonas aumentan el transporte de AGL desde el músculo y el hígado hacia el tejido adiposo y aceleran la maduración de dicho tejido, lo que repercute en un mayor nivel de adiponectina (con sus acciones sobre la β -oxidación y la disminución de IL-6 y TNF α)⁴⁶. Con estos mecanismos de acción, no sólo no aumentan la incidencia de HCC sino que, sobre todo en el caso de metformina, parece cada vez más claro que resulta protectora de HCC⁴⁷.

ALTERACIONES SUPRARRENALES EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

La relación entre las acciones de la glándula suprarrenal y el hígado, es bidireccional y compleja. Hay una alta incidencia de fallo adrenal en enfermos críticos, siendo recientemente vinculada también a enfermedades hepáticas en estadio avanzado y a los trasplantes hepáticos (probablemente por el uso de corticoides como inmunosupresores). Esta asociación ha sido definida como síndrome hepatoadrenal y engloba, además, la sepsis y el shock séptico que se producen en el paciente cirrótico (hasta en un 77% van unidas), aunque también podemos encontrar dicha asociación en enfermos cirróticos estables hemodinámicamente⁴⁸. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal tienen peor función hepática (según albúmina e INR), mayores complicaciones (sobre todo ascitis) y un mayor Child-Pugh y/o MELD⁴⁹. En definitiva, hay una correlación entre la severidad de la enfermedad hepática y la insuficiencia suprarrenal.

Insuficiencia adrenal relativa

La insuficiencia adrenal relativa (IAR) es un término que describe un trastorno funcional que se caracteriza por la producción inadecuada de cortisol con respecto a las demandas periféricas, es decir, pueden tener un nivel de cortisol normal pero insuficiente para su situación clínica⁵⁰. El cortisol es responsable de mantener el tono y la permeabilidad vascular mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, además de tener otras funciones, como la inmunomoduladora⁵¹. Ello se relaciona con inestabilidad hemodinámica, respuesta disminuida a fármacos vasopresores y a mayor mortalidad, como se observó en un estudio en el cual hubo un 71% de mortalidad entre enfermos cirróticos con shock séptico que presentaban IAR, mientras que los que no la tenían presentaron un 29% de mortalidad⁵². Este fenómeno es explicado, al menos en parte, por la disminución de HDL-c, que es el principal sustrato para la síntesis de cortisol (aproximadamente 80%), típica de la insuficiencia hepatocelular y que, por tanto, conlleva una disminución en la producción de corticoides⁵³. Así mismo, parece influir la liberación de citoquinas proinflamatorias y la disminución de proteínas transportadoras de cortisol. De momento, no está claro si es beneficioso el uso de corticoides en la IAR, ya que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados.

Enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison se caracteriza por una insuficiencia suprarrenal que conlleva una elevación en los niveles de transaminasas (ALT y AST) en torno a 3 veces, sin manifestaciones clínicas. El mecanismo parece relacionado con la producción alterada de dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAS), que incrementan la sensibilidad a la insulina y regulan la expresión de PPAR α , que se relaciona con el metabolismo lipídico y con la producción de procolágeno tipo 1 (asociado al desarrollo de fibrosis en NASH)⁵⁴.

Enfermedad de Cushing

La enfermedad de Cushing o la administración exógena de corticoesteroides producen características similares a las que están presentes en el síndrome metabólico (y, por tanto, en NAFLD), como el depósito de grasa en el hígado, el estado de resistencia insulínica o la alteración del eje renina-angiotensina, que produce hipertensión arterial⁵⁵.

DISFUNCIÓN TIROIDEA

Alteraciones en la función tiroidea pueden llevar a enfermedades hepáticas, así como diferentes hepatopatías pueden tener diferentes efectos sobre el metabolismo tiroideo. Pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) y cirrosis biliar primaria (CBP) tienen un incremento en los eventos de enfermedad tiroidea autoinmune (CBP se asocia hasta un 20% con hipotiroidismo y la HAI con hipotiroidismo y enfermedad de Graves-Basedow)⁵⁶. Otras enfermedades como la colangitis esclerosante primaria se ha asociado con la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis de Riedel⁵⁷.

Hipertiroidismo

Cuando el tiroides funciona en exceso, los niveles de AST y ALT se encuentran elevados hasta en un 30% de las veces. Los fenómenos de tirotoxicosis pueden desencadenar lesiones hepatocelulares o colestásicas, produciendo hipoxia en la región perivenular por el incremento en la demanda de oxígeno (por la propia tirotoxicosis)⁵⁸. Otra situación que se produce es el aumento en la producción de ácidos biliares (sobre todo quenodesoxicólico). El tratamiento para el hipertiroidismo también genera, en ocasiones, disturbios metabólicos. De los tratamientos más comunes, el propiltiouracilo se comporta como más tóxico que el metimazol (en USA, es la segunda causa, no relacionada con el acetaminofén, con lesión hepática que requiera trasplante hepático)⁵⁹. Por tanto, sería recomendable hacer un seguimiento de la función hepática en aquellos pacientes tratados.

Hipotiroidismo

Según estudios recientes, el hipotiroidismo se relaciona con las enfermedades hepáticas autoinmunes y se observa un aumento de prevalencia en la hepatitis C y en NAFLD⁶⁰. El hipotiroidismo subclínico puede inducir hiperlipidemia y obesidad, siendo ambas importantes para el desarrollo de esteatosis (quizá por ello la prevalencia es el doble en sujetos NASH sobre controles sanos). En pacientes con HCC de etiología incierta, es más prevalente que en HCC de etiología conocida⁶¹. Por tanto, el hipotiroidismo podría ser desencadenante de NASH, cirrosis y posteriormente, HCC.

Trastornos tiroideos tras el tratamiento de enfermedades hepáticas

Uno de los tratamientos más usados en hepatopatías, es el IFNα. A menudo puede provocar alteraciones en la función del tiroides, y en último caso, tiroiditis autoinmune y tiroiditis subaguda, teniendo en cuenta que es más frecuente el hipotiroidismo que el hipertiroidismo. Estas manifestaciones podrían ser indicativas de retirada de tratamiento, ya que hasta en un 50% de los casos, la situación es reversible. Hay estudios que indican que la presencia de trastornos tiroideos autoinmunes es más frecuente en la VHC que en la VHB, por lo que podría influir la propia hepatitis C en su desarrollo de manera independiente al tratamiento⁶². Se podría explicar porque en un 15% de pacientes con VHC se encuentran anticuerpos antitiroideos, siendo este el principal factor de riesgo para desarrollo de enfermedad en el tratamiento antiviral⁶³. Por tanto, el screening de anticuerpos tiroideos sería recomendable antes, durante y después del tratamiento con IFNα en VHC, no siendo necesario en la hepatitis B.

REFERENCIAS

- 1.- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221–31.
- 2.- Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009; 8 (Suppl 1): S18–24.
- 3.- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387–95.
- 4.- Clouston A, Powell E. Nonalcoholic fatty liver disease: Is all the fat bad? *Intern Med J.* 2004; 34: 187–191.
- 5.- Eun-Jung Rhee, Won-Young Lee, Yong-Kyun Cho. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults. *The American Journal of Medicine* 2011; 124, 69-76.
- 6.- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114:842-845.
- 7.- Aubert J, Begrich K, Knockaert L, et al. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: Mechanisms and pathophysiological role. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; (in press).
- 8.- Koek GH, Liedorp PR, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta* 2011; 412(15-16):1297-305.

- 9.- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116:1784-1792.
- 10.- Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3498-504.
- 11.- Stergios A, Polyzos, Jannis Kountouras, Christos Zavos. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 365-383.
- 12.- Stergios A, Polyzos, Jannis Kountouras, Christos Zavos et al. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:50-54.
- 13.- Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152:93-100.
- 14.- Robertson SA, Leininger GM, Myers MG Jr. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 2008; 94: 637-642.
- 15.- Munzberg H. Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr* 2010; 63:123-132.
- 16.- Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
- 17.- Muse ED, Lam TK, Scherer PE, et al. Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2007; 117:1670-1678.
- 18.- Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology* 2005; 174, 9, 5789-5795.
- 19.- Aller R, de Luis DA, Izaola O et al. G308A polymorphism of TNF- α gene is associated with insulin resistance and histological changes in non alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Hepatol* 2010; 9(4), 439-444.
- 20.- Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *Journal of Hepatology* 2007; 46(6), 1104-1110.
- 21.- Herbert Tilg, Alexander R Moschen. Relevance of TNF- α gene polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5, 155-158.
- 22.- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132:2169-2180.
- 23.- X. Jin, T. A. Zimmers, E. A. Perez, et al. Paradoxical effects of short- and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair. *Hepatology* 2006; 43, 3, 474-484.
- 24.- Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-9.
- 25.- White D, Ratzliff V, El-Serag H. Hepatitis Coinfection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008; 49:831-44.
- 26.- Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416-23.
- 27.- Hung CH, Lee CM, Chen CH, et al. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29(7): 1086-93.
- 28.- Douglas M, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; September 21; 15(35): 4356-4364.
- 29.- Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38:1384-92.
- 30.- Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: Therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1943-1952.
- 31.- Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-6.
- 32.- Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver International* 2009; 29(s2): 13-25.
- 33.- Choi SH, Park KJ, Ahn BY, et al. Hepatitis C virus non structural 5B protein regulates tumor necrosis factor alpha signaling through effects on cellular I κ B kinase. *Mol Cell Biol*. 2006; 26:3048-59.
- 34.- Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmeron J, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
- 35.- Romero-Gomez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin. Pharmacother* 2010; 11(8):1317-1327.
- 36.- Seyan A, Hughes R, Shawcross D. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010 July 21; 16(27): 3347-3357.
- 37.- Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, et al. Mal nutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007; 27(9): 1194-201.
- 38.- Sigal S, Stanca C, Kontorinis N, et al. Diabetes Mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1490-1496.
- 39.- Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2011; (in press).
- 40.- Donadon V, Balbi M, Ghersesti M, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(20): 2506-2511.

- 41.- Chao-Hung Hung, Jing-Houng Wang, Tsung-Hui Hu, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(18): 2265-2271.
- 42.- Garcia-Compean D, Omar Jaquez-Quintana J, Gonzalez-Gonzalez JA. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15(3): 280-288.
- 43.- Siddique A, Kowdley K. Insulin resistance and other metabolic risk factors in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2011; 281-296.
- 44.- Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13): 1537-1547.
- 45.- Van Wagner L, Rinella M. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4(4) 249-263.
- 46.- Ratziu V, Pienar L. Pharmacological therapy for non-alcoholic steatohepatitis: How efficient are thiazolidinediones? *Hepatology Research* 2011; 41: 687-695.
- 47.- Nkontchou G, Cosson E, Aout M et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2601-8.
- 48.- Marik, P, et al. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* 2005; 33, 1254-1259.
- 49.- Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2011; 54: 243-250.
- 50.- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727-734.
- 51.- Widmer IE, Puder JJ, König C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4579-4586.
- 52.- Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006; 43:673-681.
- 53.- Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Int Care Med* 2006; 32:275-80.
- 54.- Charlton, M. et al. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 484-492.
- 55.- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al. Clinical review: the pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2692-701.
- 56.- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16:563-72.
- 57.- Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3195-9.
- 58.- Upadhyay, G. et al. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology* 2004; 39: 1120-1130.
- 59.- Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10:1018-23.
- 60.- Uzunlulu, M. et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007; 54: 71-76.
- 61.- Reddy A, Dash C, Leerapun A, et al. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:118-23.
- 62.- Fernandez-Soto, L. et al. increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1445-1448.
- 63.- Huang M.J., Tsai S.L., Huang B.Y., et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol* 1999; 50:503-9.

CARDIOPATÍA DEL CIRRÓTICO.

Cristina Ripoll

Abstract:

En los últimos años ha habido un interés creciente por la miocardiopatía del cirrótico. Se han publicado diversos estudios que sugieren que la miocardiopatía del cirrótico tiene relevancia en diferentes eventos de la historia natural de la cirrosis como en las ascitis refractaria, el síndrome hepatorenal y la colocación de DPPI. Sin embargo, aún se necesitan unos criterios diagnósticos más precisos para esta entidad y mayores estudios sobre posibles maniobras terapéuticas en este contexto.

Introducción

En los últimos años ha habido un interés creciente por la miocardiopatía del cirrótico. Sin embargo, las alteraciones cardiovasculares en pacientes con cirrosis fueron descritas hace más de 50 años, caracterizadas por un aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca en reposo así como una disminución de las resistencias vasculares sistémicas^{1,2}. En pacientes con cirrosis alcohólica, se observó que el elevado gasto cardíaco en reposo se asociaba a un aumento inadecuado o incluso una disminución de distintos índices de función sistólica en respuesta al ejercicio³⁻⁵. Esta respuesta anómala se atribuyó en un principio a la existencia de una fase inicial de miocardiopatía alcohólica. Sin embargo, estudios posteriores⁶⁻¹² demostraron la existencia de una afectación de la función cardiovascular asociada a la cirrosis, independientemente de su etiología. Esta afectación de la función cardiovascular se ha denominado miocardiopatía del cirrótico¹³.

Recientemente, un grupo de trabajo ha intentado consensuar una definición y establecer unos criterios diagnósticos para la miocardiopatía del cirrótico (Ver Tabla 1)¹⁴. En la definición propuesta se establece que la miocardiopatía del cirrótico es una disfunción cardíaca en pacientes con cirrosis caracterizada por una respuesta contráctil anómala en situaciones de estrés y/o una alteración de la relajación diastólica, junto con anomalías electrofisiológicas en pacientes en los que se ha descartado otras causas conocidas de enfermedad cardíaca.

Los criterios diagnósticos se propusieron en un intento de homogeneizar la inclusión de pacientes en los estudios clínicos y posiblemente en el futuro, proponer al clínico una herramienta que permita identificar aquellos pacientes con miocardiopatía del cirrótico, aunque aún precisará modificaciones antes de poder ser utilizado en este contexto.

Mecanismos fisiopatológicos

Diferentes estudios en modelos animales de cirrosis han sugerido que existen múltiples mecanismos implicados en el desarrollo de la miocardiopatía del cirrótico: a) la existencia de un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático¹⁵, b) una alteración en las propiedades físicas de la membrana plasmática del miocito¹⁶ y c) el efecto deletéreo de factores humorales asociados a la hepatopatía¹³.

- a) La activación del sistema nervioso simpático se produce como consecuencia de la disminución de la presión arterial, por vía de los barorreceptores, y la disminución del volumen arterial y del volumen central efectivo, por vía de los receptores de volumen¹⁴. Se ha observado que el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático se relaciona directamente con la gravedad de la cirrosis¹⁵. Los niveles persistentemente elevados de noradrenalina producen una alteración de la función de los receptores beta-adrenérgicos por disminución en su densidad, alteración en la expresión y su desensibilización¹⁷. Se ha sugerido que la alteración de los receptores beta-adrenérgicos puede estar en parte asociado a alteraciones genéticas que dan lugar a una sobre-expresión de proteína G inhibidora y de proteínas implicadas en la vía de señalización de la proteína G¹⁸. Por otra parte se ha implicado la nitrosación de las proteínas en la función anómala de los receptores beta, dado que se pueden revertir las alteraciones cronotrópicas al inhibir la síntesis de óxido nítrico asociado a una disminución en la concentración de proteínas nitrosadas¹⁹. Además, se ha sugerido que pueden existir alteraciones en otros receptores del sistema nervioso autónomo como los receptores muscarínicos, aunque probablemente sea consecuencia de las alteraciones del sistema simpático por un mecanismo de compensación^{13,14}.
- b) La disminución de la fluidez de la membrana plasmática de los miocitos^{13,14}, igualmente se acompaña de una alteración en la transducción de señales de los receptores beta-adrenérgicos²⁰. Además, la disminución de la fluidez de la membrana se asocia a una reducción de la conductancia de los canales de unión GAP que da lugar a una alteración de la excitación y la repolarización que, a su vez, se traduce en un aumento en el intervalo QT.
- c) El efecto deletéreo de factores humorales asociados a la enfermedad hepática¹³. Estudios recientes sugieren que el sistema endocannabinoide tiene un papel predominante en la función cardíaca de los pacientes con cirrosis. La liberación de endocannabinoides en el ventrículo se ha asociado con un efecto inotrópico negativo de manera que la inhibición de sus receptores da lugar a un aumento de la contractilidad en modelos animales de cirrosis²¹⁻²³. Igualmente el óxido nítrico juega un papel determinante a través de su efecto sobre la vasodilatación periférica, y directamente sobre la contractilidad miocárdica^{24,25}. Puede existir además

un aumento de sustancias que deprimen la función cardiaca como el monóxido de carbono, la endotoxina, las endotelinas (que se producen como respuesta a la disminución de las resistencias vasculares periféricas) algunas citoquinas y los ácidos biliares¹³.

Implicaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, la miocardiopatía del cirrótico no se manifiesta habitualmente como insuficiencia cardiaca clínicamente relevante en condiciones basales. Se ha sugerido que la disminución de la postcarga que caracteriza a los pacientes con cirrosis, pueda actuar como factor protector. Esto da lugar a una situación de bajo estrés para el corazón de manera que aún teniendo un comportamiento patológico, éste no se manifiesta^{13,26}. Posiblemente, la disfunción ventricular latente podría ser en parte responsable de la frecuente intolerancia al ejercicio presente en los pacientes cirróticos²⁷. Sin embargo, los estudios que han abordado la miocardiopatía del cirrótico han obtenido resultados controvertidos²⁸, probablemente debido a la relación intrincada entre diferentes factores que influyen el comportamiento cardiaco como por ejemplo las condiciones de carga tanto precarga como postcarga y el sistema nervioso autónomo (Figura 1).

De hecho, múltiples estudios sugieren la existencia de una disfunción autonómica asociado a la cirrosis²⁹. La mayoría de pruebas aplicadas habitualmente para la valoración de la disfunción autonómica se basan en los reflejos cardiovasculares. Sin embargo, es difícil diferenciar "in vivo" si la alteración observada es a nivel del sistema nervioso autónomo o bien a nivel del órgano efector, en este caso el corazón.

Por otra parte, el cambio en las condiciones de carga que tiene lugar a lo largo de la historia natural de la cirrosis puede influir el comportamiento cardiaco. La vasodilatación esplácnica progresiva genera una hipovolemia central efectiva. A medida que evoluciona la enfermedad, disminuyen las resistencias vasculares periféricas y aumenta la hipovolemia central³⁰. Los cambios en las condiciones de carga modifican los parámetros de función sistólica (como por ejemplo el gasto cardiaco, el volumen sistólico o la fracción de eyección) y los parámetros de función diastólica (como la relación E/A y el tiempo de deceleración) en estudios en personas sanas sin enfermedad hepática o cardiaca^{31,32}. Por este motivo, en pacientes con cirrosis se debe interpretar con cautela los cambios obtenidos en estos parámetros.

Sin embargo, a pesar de las dificultades para el estudio de la miocardiopatía de la cirrosis, diferentes estudios han sugerido la presencia de un comportamiento cardiaco anómalo en estos pacientes. Dentro de la historia natural de la cirrosis hepática, es frecuente la presentación de diversas situaciones clínicas que suponen diversos grados de estrés para el corazón como por ejemplo la hemorragia por varices, infecciones bacterianas graves y la expansión aguda de volumen necesaria para la profilaxis de insuficiencia renal y disfunción circulatoria en el contexto de la peritonitis bacteriana espontánea. Es importante destacar que la disfunción cardiaca puede ser de especialmente relevante para aquellos pacientes subsidiarios de trasplante hepático en los cuales la reversión de la vasodilatación esplácnica postrasplante puede poner de manifiesto una disfunción contráctil oculta^{24,33,34}.

-Disfunción sistólica

De hecho, se evaluó la incidencia de disfunción aguda del ventrículo izquierdo tras el trasplante en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 86 pacientes³⁵ en los que se había descartado la presencia de enfermedad cardiaca con la realización pretrasplante de un cateterismo cardiaco derecho, coronariografía, ventriculografía y ecocardiograma transtorácico. Se definió la disfunción del ventrículo izquierdo agudo en el post trasplante por la presencia de datos clínicos sugestivos de insuficiencia cardiaca junto con hallazgos compatibles en la radiografía de tórax o un ecocardiograma transtorácico. Observaron que 6 pacientes (7% de todos los pacientes incluidos) desarrollaron disfunción aguda del ventrículo izquierdo a pesar de que se había descartado la presencia de enfermedad cardiaca pretrasplante. No hubo diferencias en los hallazgos observados en el ecocardiograma pretrasplante ni en las características clínicas de la enfermedad hepática. Únicamente observaron mayores presiones en las cavidades cardiacas derechas (presión en la aurícula derecha, y presión sistólica en el ventrículo derecho) en los pacientes que desarrollaron la disfunción post trasplante.

Otro estudio valoró la prevalencia de comportamiento cardiaco anómalo durante la cirugía del trasplante hepático³⁶. En este estudio se incluyeron 209 pacientes con medidas repetidas de cateterismo cardiaco derecho durante el trasplante hepático con valoración pretrasplante con ecocardiograma transtorácico. Se definió comportamiento cardiaco anómalo como la presencia de una disminución del trabajo cardiaco con respecto a la medida basal, a pesar de un aumento en la precarga definido por la presencia de un aumento en la presión capilar pulmonar. Se observó que aproximadamente un 25% de pacientes desarrollaron un comportamiento cardiaco anómalo a los 10 minutos tras la reperusión. Se eligió este momento del trasplante dado que la reperusión supone el momento de mayor estrés en el contexto de la cirugía del trasplante hepático. La administración de medicación vasoactiva fue estandarizada para todos los pacientes. Interesantemente, se observó este comportamiento cardiaco anómalo en otros momentos de la cirugía. De hecho, un 10% de los pacientes lo presentaron previo a la reperusión, tras el clampaje de a cava. De estos pacientes el 85% tuvieron un comportamiento similar después de la reperusión. Desde un punto de vista clínico, aquellos pacientes con un comportamiento cardiaco anómalo tuvieron un tiempo de intubación mayor sin diferencias en la mortalidad intrahospitalaria postrasplante. No hubo asociación entre ningún parámetro de la función hepática ni hallazgos en el ecocardiograma transtorácico pretrasplante que permitía identificar aquellos pacientes que desarrollarían el comportamiento cardiaco anómalo. Los pacientes que desarrollaron esta alteración tenían mayor hipovolemia central como demuestran las presiones de llenado menores y una tendencia a mayor hiponatremia.

Las infecciones en la cirrosis, siendo el paradigma de éstas la peritonitis bacteriana espontánea, suponen una situación de estrés que

puede desenmascarar un comportamiento cardíaco anómalo subclínico. El comportamiento cardíaco en el contexto de la peritonitis bacteriana espontánea se estudió prospectivamente en 23 pacientes que ingresaron con este diagnóstico³⁷. Al ingreso se les realizó un cateterismo cardíaco derecho así como un cateterismo hepático y toma de muestras para la determinación de renina y aldosterona, activación del sistema simpático (noradrenalina) y los niveles séricos de citoquinas como el factor de necrosis tumoral. Durante el seguimiento, aproximadamente un tercio (n=8) de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal. Se repitieron las medidas que se realizaron al ingreso. Se observó que aquellos pacientes que desarrollaron insuficiencia renal tenían menor gasto cardíaco así como mayor activación de sistemas vasoactivos y niveles más altos de TNF alfa en el momento basal, además de mayor acentuación de estas alteraciones en las medidas repetidas que aquellos pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal en los que no se observó ninguna modificación en estos parámetros.

Estos resultados dieron lugar a un segundo estudio por parte del mismo grupo³⁸, en el que realizaron un cateterismo cardíaco derecho, un cateterismo hepático y toma de muestras en pacientes con ascitis tensa. Estos pacientes fueron seguidos posteriormente. De los 66 pacientes incluidos, 27 desarrollaron síndrome hepatorenal. Los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal durante el seguimiento, tenían en el momento basal menor gasto cardíaco, mayor niveles plasmáticos de renina y de noradrenalina. En el análisis multivariante, el gasto cardíaco basal y los niveles plasmáticos de renina fueron los predictores independientes de desarrollo de síndrome hepatorenal durante el seguimiento.

De manera similar, otro estudio danés valoró el comportamiento cardíaco sistólico (índice cardíaco) estimado por SPECT en pacientes con cirrosis³⁹. En este estudio se incluyeron 24 pacientes con cirrosis y ascitis sin síndrome hepatorenal tipo 1. Los pacientes habían mantenido una abstinencia de al menos 6 semanas y sin eventos agudos en la semana previa a la realización del estudio. Se retiraron los fármacos diuréticos y los betabloqueantes y se inició una dieta hiposódica durante al menos 3 días previo a la realización del estudio con SPECT. Se dividieron a los pacientes según su índice cardíaco ($IC > 1.5$ e $IC < 1.5$). Se observó que los pacientes con un $IC < 1.5$ tenían menor filtrado glomerular renal, menor aclaramiento de sodio y una tendencia no significativa a menor aclaramiento de litio. Se observó una correlación lineal entre el filtrado glomerular y los niveles séricos de aldosterona. Interesantemente, la supervivencia de los pacientes con menor gasto cardíaco fue significativamente menor a los 3, 6, 9 y 12 meses con mayor proporción de fallecimientos asociados a síndrome hepatorenal tipo 1.

A raíz de estos trabajos, en la última reunión de trabajo del Club Internacional de Ascitis se sugirió que la miocardiopatía del cirrótico tiene un papel preponderante en la fisiopatología del síndrome hepatorenal puesto que supone una disfunción sistólica con un gasto cardíaco insuficiente que da lugar a una perfusión renal inadecuada²⁶.

-Disfunción diastólica

Igualmente, hay estudios clínicos que sugieren la presencia de una disfunción diastólica que pudiera tener relevancia clínica. En un estudio que incluyó 32 pacientes que recibieron una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), 10 por hemorragia digestiva alta refractaria y el resto por ascitis refractaria⁴⁰, se les realizó una valoración por ecocardiograma previo a la colocación de la derivación y 4 semanas después. Se observó que los pacientes con disfunción diastólica, definida por una relación E/A menor de 1 a las 4 semanas tras la colocación de la derivación, tenían mayor mortalidad postDPPI en comparación con los pacientes que tenía una relación E/A mayor de 1. Interesantemente, la mayor parte de los pacientes fallecieron de enfermedad hepática avanzada (incluyendo SHR). No hubo ningún caso de insuficiencia cardíaca postDPPI.

Este resultado dio lugar a un segundo estudio diseñado para valorar sistemáticamente la función diastólica previo a la colocación de DPPI⁴¹. En este estudio se incluyeron 101 pacientes que recibieron DPPI, en su mayoría por ascitis refractaria, con ecocardiograma transtorácico previo a su colocación. Se definió la presencia de disfunción diastólica por la presencia de una relación E/A menor o igual a 1. Según este criterio, 41 pacientes tenían disfunción diastólica. Los pacientes con disfunción diastólica tenían mayor mortalidad al año y mayor probabilidad de aún tener ascitis durante el seguimiento que los pacientes que tenían una relación E/A mayor de 1. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con cautela teniendo en cuenta que los pacientes con una relación E/A menor o igual a 1 eran de edades mayores. Esta diferencia en la edad puede justificar tanto los hallazgos en el ecocardiograma, dado que existe una inversión fisiológica de la relación E/A con el envejecimiento, como el hecho de que este grupo tuviera mayor mortalidad.

-Alteraciones electrofisiológicas

Las alteraciones electrofisiológicas con prolongación del intervalo QT son una de las características que definen la miocardiopatía del cirrótico. La prevalencia de la prolongación del intervalo QT se valoró en un estudio transversal que incluyó 94 pacientes con cirrosis y 37 pacientes con hepatitis crónica viral sin cirrosis⁴². Se observó que a mayor deterioro de la función hepática valorado por el grado de Child-Pugh, había mayor prevalencia de prolongación de QT. Durante el seguimiento, se evidenció que los pacientes que fallecieron tenían mayor proporción de QT prolongado que aquellos pacientes que no fallecieron. Cuando se valoró separadamente cada grado de Child, se observó una asociación entre la prolongación del intervalo QT y la mortalidad en los pacientes con una función hepática conservada (Child A), mientras que no hubo asociación entre la prolongación del intervalo QT y la mortalidad en pacientes con mayor deterioro de la función hepática (Child B y C).

Tratamiento

Teniendo en cuenta que hasta el momento no hay unos criterios diagnósticos aceptados para identificar qué pacientes tienen miocardiopatía del cirrótico, ni se ha dilucidado con precisión la repercusión clínica de esta entidad, no se pueden plantear estudios clínicos para valorar posibles tratamientos. Sin embargo, algunos estudios han valorado la influencia de diferentes opciones terapéuticas en la función cardíaca de los pacientes con cirrosis.

Un estudio italiano valoró el efecto cardíaco y neuroadrenérgico del bloqueo prolongado de los receptores de la aldosterona en pacientes con cirrosis de origen viral con función hepática conservada (Child-Pugh A), basándose en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el efecto que tiene la aldosterona sobre la estructura y función cardíaca⁴³. Los pacientes que recibieron canreonato potásico tuvieron una reducción del gradiente de presión venosa hepática, del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y del espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. No hubo ninguna modificación de la relación E/A ni sobre la activación de sistemas vasoactivos.

Uno de los fármacos más usados en pacientes cirróticos con efectos conocidos sobre la función cardíaca son los betabloqueantes no cardioselectivos. Estos se usan como es bien sabido en el contexto de la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por varices esofagogástricas. Estos fármacos reducen la presión portal por su efecto sobre los receptores beta 1 y beta 2. En el caso de conseguir una respuesta hemodinámica óptima, los metaanálisis indican que los betabloqueantes no solo disminuyen el riesgo de sangrado, sino que también se han asociado a menor mortalidad^{44,45}. Es bien conocido el efecto inotrope y cronotrope negativo de los betabloqueantes que actúan sobre los receptores beta 1. Por este efecto, se podría considerar que estos fármacos pudieran ser perjudiciales en los pacientes con miocardiopatía del cirrótico. Sin embargo, y por otra parte, aún a pesar de que por el mismo razonamiento se podrían considerar que los betabloqueantes fueran perjudiciales para los pacientes cardiopatas con insuficiencia cardíaca, estos fármacos son uno de los pilares del tratamiento de la misma⁴⁶.

Un estudio retrospectivo reciente ha valorado el efecto de los betabloqueantes sobre la supervivencia de pacientes con ascitis refractaria⁴⁷. En este estudio se incluyeron 151 pacientes con ascitis refractaria comparando aquellos pacientes que recibían betabloqueantes [n=77, (51 %)] frente a aquellos pacientes que no recibían betabloqueantes. Los pacientes que recibían betabloqueantes tenían mayor proporción de varices esofágicas y mayores niveles de bilirrubina. Un subgrupo de pacientes tenían medidas del gradiente de presión venosa hepática (grupo betabloqueante n=27, grupo sin betabloqueante n=29) sin diferencias en la estimación de la presión portal. Hubo una tendencia no significativa a mayor grado de Child-Pugh entre los pacientes que recibieron betabloqueantes frente a aquellos pacientes que no recibieron betabloqueantes. Asimismo, hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, muy probablemente asociado al efecto de los betabloqueantes.

Interesantemente hubo mayor mortalidad en aquellos pacientes que recibían tratamiento con betabloqueantes, de manera que la supervivencia mediana era de 5 meses para los pacientes con betabloqueantes frente a 20 meses en los pacientes sin betabloqueantes. No obstante, no se especifican las causas de muerte en cada grupo. En el análisis multivariante de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con ascitis refractaria, se identificó la presencia de hepatocarcinoma, el grado de Child C, la causa de la ascitis refractaria (insuficiencia renal, hiponatremia severa) y la toma de betabloqueantes como factores predictores independientes de muerte en este grupo de pacientes. Estos y otros autores sugieren que estas diferencias pudieran ser debidas a la miocardiopatía del cirrótico^{47,48}. Sin embargo, algunos autores se cuestionan estos resultados, dadas las diferencias no desdeñables entre los grupos, así como los resultados de estudios previos demostrando un efecto beneficioso de los betabloqueantes sobre la supervivencia⁴⁹. Recientemente los mismos autores han publicado un segundo estudio piloto en el que incluyeron 10 pacientes con ascitis refractaria y profilaxis con betabloqueo y midiendo la actividad de renina plasmática antes y después de realizarles una paracentesis evacuadora⁵⁰. A los mismos pacientes, se les suspende el tratamiento con betabloqueantes y se repite la misma medida de la actividad de la renina plasmática. Los autores observan que la incidencia de disfunción circulatoria postparacentesis es mucho menor cuando se realiza la valoración sin el tratamiento betabloqueante. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela dado el pequeño tamaño muestral y el carácter exploratorio del estudio.

Conclusión

En conclusión, a pesar de que se ha profundizado nuestro conocimiento acerca de esta entidad, aún quedan muchas incógnitas por dilucidar. En primer lugar se desconoce exactamente cómo identificar los pacientes con miocardiopatía del cirrótico. Tampoco se conoce con profundidad el impacto de esta entidad en la historia natural de la cirrosis. La evidencia sugiere que podría tener relevancia en la fisiopatología de pacientes con síndrome hepatorenal, si bien aún se precisa confirmar esta hipótesis. Por último, aún es necesario valorar en estudios prospectivos el impacto de la administración de betabloqueantes sobre la miocardiopatía del cirrótico.

Bibliografía

1. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-33.
2. Kowalski HJ, Abelman WH, Mc NW. The cardiac output in patients with cirrhosis of the liver and tense ascites with observations on the effect of paracentesis. *J Clin Invest* 1954;33:768-73.
3. Gould L, Shariff M, Zahir M, Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. *J Clin Invest* 1969;48:860-8.
4. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-5.
5. Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf I, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987;7:35-41.
6. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1996;24:1063-7.
7. Piscaglia F, Valgimigli M, Rapezzi C, et al. Left ventricular volumes in liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2000;32:392-7.
8. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-7.
9. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326-32.
10. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279-84.
11. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-5.
12. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:207-16.
13. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
14. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179-90.
15. Henriksen JH. Sympathetic nervous system activity and liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17 Suppl 3:S107-11; discussion S15.
16. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994;267:G87-93.
17. Gerbes AL, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986;1:1409-11.
18. Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, et al. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008;48:1913-23.
19. Mani AR, Ippolito S, Olloson R, Moore KP. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:847-56.
20. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1997;26:904-12.
21. Moezi L, Gaskari SA, Lee SS. Endocannabinoids and liver disease. V. endocannabinoids as mediators of vascular and cardiac abnormalities in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G649-53.
22. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005;146:315-23.
23. Moezi L, Gaskari SA, Liu H, Baik SK, Dehpour AR, Lee SS. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB(1) and VR(1) receptors. *Br J Pharmacol* 2006;149:898-908.
24. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;S44-52.
25. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:213-22.
26. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
27. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268-75.
28. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 2011;54:810-22.
29. Perez-Pena J, Rincon D, Banares R, et al. Autonomic neuropathy in end-stage cirrhotic patients and evolution after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1834-5.
30. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141-56.
31. Quinones MA, Gaasch WH, Cole JS, Alexander JK. Echocardiographic determination of left ventricular stress-velocity relations. *Circulation* 1975;51:689-700.
32. Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* 1976;53:293-302.

33. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2002;8:690-700.
34. Acosta F, Sansano T, Reche M, et al. Is there a cirrhotic myocardiopathy in patients proposed for liver transplantation? *Transplant Proc* 1999;31:2368.
35. Eimer MJ, Wright JM, Wang EC, et al. Frequency and significance of acute heart failure following liver transplantation. *Am J Cardiol* 2008;101:242-4.
36. Ripoll C, Yotti R, Rincon D, et al. Systemic circulatory dysfunction is associated to increased contractility in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:460A.
37. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-8.
38. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
39. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105-10.
40. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869-75.
41. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2458-66.
42. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
43. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1110-6.
44. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1116-26.
45. 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;131:1611-24.
46. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2009;84:718-29.
47. Serste T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010.
48. Krag A, Bendtsen F, Moller S. Does cardiac dysfunction explain deleterious effects of beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites? *Hepatology* 2010.
49. Lo GH. Effects of beta-blockers on survival for patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2011;53:1068-9.
50. Serste T, Francoz C, Durand F, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: A cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794-9.

Figura 1. Esquema simplificado de los diferentes factores que influyen en la función cardíaca

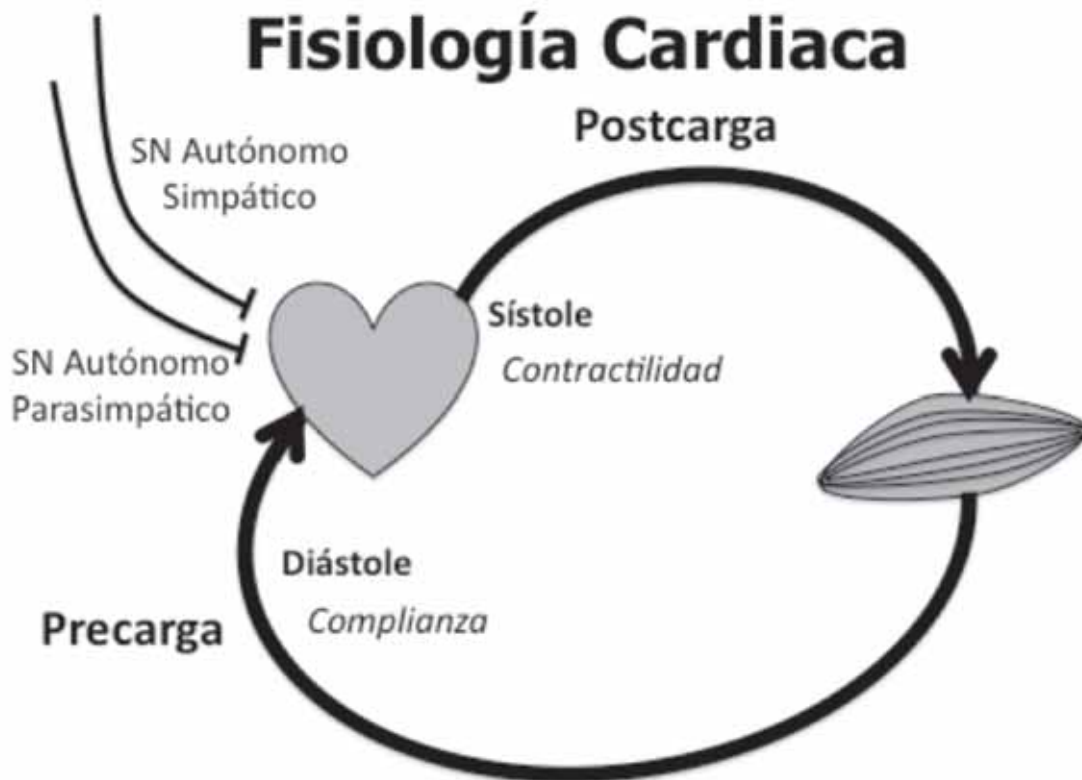


Tabla 1. Propuesta de criterios diagnósticos de Miocardiopatía del Cirrótico (World Congress of Gastroenterology, Montreal, 2005)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA MIOCARDIOPATIA DEL CIRROTICO
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DISFUNCION SISTOLICA • Incremento anómalo del GC con estímulos (ejercicio, fármacos, volumen) • Fracción de eyección en reposo < 55% DISFUNCION DIASTOLICA • Relación E/A (ajustado por la edad) < 1.0 • Prolongación del tiempo de deceleración (> 200 ms) • Prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica (> 80ms)
CRITERIOS SUGESTIVOS • Anomalías electrofisiológicas • Respuesta cronotrópica anómala • Disociación electromecánica • Prolongación del intervalo QT • Dilatación de la aurícula izquierda • Aumento de la masa miocárdica • Aumento de BNP y pro-BNP • Aumento de troponina I

SÍNDROME HEPATO-PULMONAR Y SÍNDROME PORTO-PULMONAR.

Rafael Bañares

Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Universidad Complutense

CIBEREHD

María Teresa Chiva

Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CIBEREHD

El conocimiento de las complicaciones pulmonares de la cirrosis ha experimentado un importante avance en los últimos años. En este capítulo se pretende abordar de manera resumida el estado actual de las dos complicaciones pulmonares más características: el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar

I) Síndrome hepatopulmonar:

Concepto, patogenia e historia natural

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se define como la presencia de hipoxemia arterial secundaria a la existencia de dilataciones vasculares intrapulmonares que condicionan un cortocircuito derecha izquierda, en pacientes con enfermedad hepática (). La presencia aislada de cada una de las dos condiciones antes descritas (hipoxemia y cortocircuito derecha-izquierda) no es condición suficiente para el diagnóstico de SHP dado que la presencia aislada de un cortocircuito intrapulmonar es frecuente en pacientes con enfermedad hepática¹.

En la tabla 1 se detallan los criterios diagnósticos y la estratificación por la gravedad del cuadro().

Definición	Defecto de oxigenación: ($PO_2 < 80$ mmHg o $DA -a > 15$ mmHg respirando aire ambiente) Vasodilatación pulmonar: datos compatibles en ecocardiograma con contraste o captación cerebral $> 6\%$ en gammagrafía Enfermedad hepática con hipertensión portal
Gravedad	Leve: Grad $A-a > 15$ mmHg/ $PO_2 > 80$ mmHg Moderado: Grad $A-a > 15$ mmHg/ $PO_2 > 60 < 80$ mmHg Grave: Grad $A-a > 15$ mmHg/ $PO_2 > 50 < 60$ mmHg Muy grave: $PO_2 < 50$ mmHg (< 300 mmHg O_2 100 %)

Tabla 1 Concepto y estratificación de la gravedad del SHP

La patogenia del SHP no es completamente conocida. En pacientes con hipertensión portal (habitualmente asociada a cirrosis) puede existir determinada susceptibilidad genética asociada a diferente expresión de genes relacionados con angiogénesis () que favorece el desarrollo de la acción de varios agentes efectores (eNOS, VEGF, hemooxigenasa) que dan lugar al desarrollo de angiogénesis pulmonar y remodelación vascular. Existe una débil asociación entre el grado de hipertensión portal y el deterioro de la función hepática con el desarrollo de estas anomalías vasculares. En cualquier caso, este fenómeno genera las manifestaciones clínicas de la enfermedad (disnea, hipoxemia, alteración de la calidad de vida) como consecuencia de la limitación de la difusión de oxígeno y de la presencia de alteraciones en la relación ventilación-perfusión().

La prevalencia del SHP posiblemente depende de la población en estudio. Se ha comunicado una prevalencia del 33 % en pacientes candidatos a trasplante hepático(), mientras que esta cifra baja al 10 % en la población general de pacientes con cirrosis(). Por otra parte es muy posible que el umbral de detección cambie en función de la dedicación del centro a las enfermedades hepáticas o a la existencia de programas de trasplante hepático.

Un hecho de gran importancia es que la presencia de SHP es una variable predictiva independiente de muerte en pacientes con cirrosis; así en una amplia cohorte multicéntrica la presencia de SHP se asoció de forma independiente al riesgo de muerte en un modelo ajustado por la edad, raza, MELD y trasplante hepático().

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de SHP se apoya en la aparición de disnea progresiva y platipnea que se asocia a ortodesoxia (descenso de la $\text{PaO}_2 \geq 5\%$ o $\geq 4\text{mmHg}$ desde la posición de supino al ortostatismo), así como a la presencia de gran número de arañas vasculares con o sin acropaquias digitales (figura 1).



Fig 1: Arañas vasculares cianóticas y acropaquias en un paciente con SHP

Ante la sospecha clínica de SHP es necesario confirmar la presencia de hipoxemia arterial. El cálculo de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (PA-aO_2) es la prueba más sensible para el diagnóstico precoz de la hipoxemia arterial. En pacientes con SHP existe un aumento del gradiente alveolo-arterial, no existe retención de dióxido de carbono debido a la tendencia a la hiperventilación y es frecuente la presencia de alcalosis respiratoria. La medida de la saturación de O_2 por pulsioximetría puede ser una herramienta fácil para la detección de la existencia de hipoxemia.

La confirmación de dilataciones vasculares intrapulmonares es el otro aspecto esencial del diagnóstico. La ecocardiografía bidimensional de contraste y la gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con Tecnecio 99 son las dos técnicas más comúnmente utilizadas. La capacidad diagnóstica de la ecocardiografía se basa en la detección de microburbujas de suero fisiológico o contraste ecocardiográfico (que en condiciones normales quedarían atrapadas dado su diámetro, en el filtro pulmonar) en las cavidades izquierdas a los 3-6 latidos de su aparición en cavidades derechas. Es importante señalar que esta técnica es muy sensible y es capaz de detectar la presencia de dicho cortocircuito en una proporción elevada de pacientes con enfermedad hepática, no existiendo en la mayoría de ellos hipoxemia arterial ni SHP. Las técnicas isotópicas se basan en la detección de un depósito de albúmina marcada con tecnecio en órganos como el cerebro, el bazo, los riñones o el hígado tras su administración intravenosa. El fundamento del procedimiento es que la detección en estos órganos refleja la existencia de un cortocircuito intrapulmonar del radiomarcador a través de comunicaciones de un tamaño suficiente para permitir el paso de la albúmina. Las técnicas isotópicas se consideran más específicas pero menos sensibles que la ecocardiografía y tienen la ventaja de que permiten una aproximación a la cuantificación del cortocircuito aunque son incapaces de distinguir entre cortocircuito intracardiaco e intrapulmonar.

Por otra parte, la arteriografía pulmonar permite definir las diferentes alteraciones morfológicas vasculares del SHP habiéndose reconocido varios patrones angiográficos: tipo 1 mínimo, caracterizado por discretas anomalías vasculares difusas en forma de tela de araña; tipo 1 avanzado, caracterizado por lesiones vasculares de aspecto esponjoso; tipo 2 en el cual se aprecian auténticas comunicaciones arteriovenosas. Sin embargo, la agresividad de la arteriografía pulmonar limita su utilidad y aplicabilidad diagnóstica.

Por último la tomografía computarizada torácica convencional o de alta resolución, no ha demostrado una gran eficacia en el diagnóstico del SHP. Su utilidad radica fundamentalmente en el despistaje de otras enfermedades pulmonares crónicas causantes de hipoxemia arterial diferentes del SHP.

Tratamiento

Hasta la fecha se han ensayado tres tipos de estrategias terapéuticas: médicas, instrumentales y quirúrgicas, siendo el TH hasta el momento, el único tratamiento efectivo disponible.

Tratamiento médico:

La oxigenoterapia ambulatoria es una medida eficaz, pero sólo paliativa y, en casos graves con auténticas comunicaciones intrapulmonares, la corrección de la hipoxemia es sólo parcial.

La base racional del tratamiento farmacológico en el SHP consiste en mejorar la vasodilatación pulmonar causante del síndrome, mediante la administración de fármacos que contrarresten el efecto de las numerosas sustancias vasodilatadoras implicadas o mediante la administración de vasoconstrictores. Con la base racional de que un aumento en la producción del óxido nítrico (ON) parece jugar un papel en la patogénesis del SHP, en los últimos años ha suscitado gran interés teórico el posible efecto terapéutico de la inhibición del ON. En este sentido, una dieta baja en L-Arginina, sustrato de la óxido nítrico sintetasa (ONs), o la administración de azul de metileno, inhibidor de la guanilato ciclasa, la cual media los efectos intracelulares del ON¹³, así como la inhalación de N-nitro-L-arginina metil ester (inhibidor del ON), parecen reducir la hipoxemia en el SHP. Sin embargo, su administración crónica no parece tener un papel claro en el tratamiento del SHP.

La administración en modelos animales de pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), mejora la oxigenación en el SHP. Más recientemente, se ha demostrado que el uso de antibióticos reduce la traslocación bacteriana y consecuentemente reduce los macrófagos pulmonares que median la inducción de ONs. El tratamiento con garlicina, metabolito activo que reduce la síntesis de ON en macrófagos, podría normalizar la producción de ON pulmonar y con ello reducir la gravedad del SHP y mejorar la hipoxemia de forma significativa. Los resultados de estos estudios deben ser confirmados antes de la generalización de su uso.

En la tabla 2 se resumen los estudios más recientes en este sentido

Fármaco	Diseño	N	Resultado
Pentoxifilina	Abierto	n=9	Negativo
Norfloxacino	RCT	n=9	Negativo
Ácido gálico	RCT	n=41 (21/20)	Mejoría de la oxigenación Reversión SHP (67% Vs. 5 %) Descenso de mortalidad (2 Vs 7)

Tabla 2: Estudios de tratamiento farmacológico del SHP

Tratamiento instrumental:

La colocación intravascular de dispositivos metálicos (espirales) para la embolización de las comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares se ha demostrado útil en los pocos frecuentes casos de fistulas bien localizadas y de tamaño adecuado, por lo que este tratamiento tiene escasa aplicabilidad. Se ha sugerido un potencial papel de la técnica como puente hasta el TH; asimismo, existe algún caso comunicado para el manejo de SHP persistente tipo I después del TH.

Entre las estrategias conceptualmente más atractivas para el tratamiento del SHP se encuentra la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), ya que permite descomprimir el sistema portal, y disminuir la hipertensión portal, factor fundamental en la patogenia de este síndrome. Sin embargo, la DPPI ha tenido resultados variables y contradictorios en los diversos estudios clínicos realizados, (siempre series de casos). En algunos casos se ha documentado mejoría de la hipoxemia tras DPPI, pero sin demostrar beneficios a largo plazo. Por el contrario en otros estudios la hipoxemia se acentuó en relación con un incremento del cortocircuito intrapulmonar. Por todo ello, no existen datos suficientes en la actualidad que respalden su utilización como estrategia terapéutica en el SHP.

Tratamiento quirúrgico.

El trasplante hepático es el tratamiento conceptualmente de elección para el SHP. Está bien documentado en la literatura que en más del 80% de los pacientes afectados de SHP a los que se realiza THO se observa la resolución completa de este síndrome. Por otro lado, es un hecho bien conocido que la mortalidad después del THO está incrementada en pacientes que presentan SHP la cual es tanto más elevada cuanto mayor es la gravedad del SHP (tabla 3).

Autor/año	Pacientes	PaO ₂	Evolución
Schenk (8)	27 SHP 7 Tx Prospectivo	66 (60-79)	Mortalidad 42 %
Swanson (9)	61 SHP 24 Tx Retrospectivo	40 (33-51)	Mortalidad 21 % Superv. con TH: 76 % Superv. sin TH: 23 %
Taillé (10)	23 SHP 23 Tx Retrospectivo	52 (32-67)	Mortalidad 30.5%
Arguedas (11)	24 SHP 24 Tx Prospectivo	43 (35-51)	Mortalidad: 29 %
Schiffer (12)	9 SHP/Tx 76 Control Prospectivo	60 (52-70) 86 (74-98)	Mortalidad SHP: 33 % Mortalidad control: 9 %

Tabla 3: Mortalidad después del trasplante hepático en pacientes con SHP

De hecho la presencia de SHP puede condicionar la priorización de cara al trasplante hepático. Diversos estudios han evaluado las variables asociadas a peor pronóstico después del trasplante demostrando que la presión arterial de oxígeno respirando aire ambiente y la cuantificación del grado de cortocircuito mediante la gammagrafía, podían predecir la mortalidad postoperatoria (). Así, un valor de $\text{PaO}_2 \leq 50$ mmHg y un grado de cortocircuito $\geq 20\%$ tienen un valor predictivo positivo del 67 % y del 64% respectivamente para predecir la mortalidad postrasplante. Un estudio reciente ha sugerido que en centros con especial dedicación y con la disposición de un grupo multidisciplinar para el tratamiento de estos pacientes la mortalidad postoperatoria puede ser radicalmente disminuida()

En la figura 2 se propone un algoritmo para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con SHP

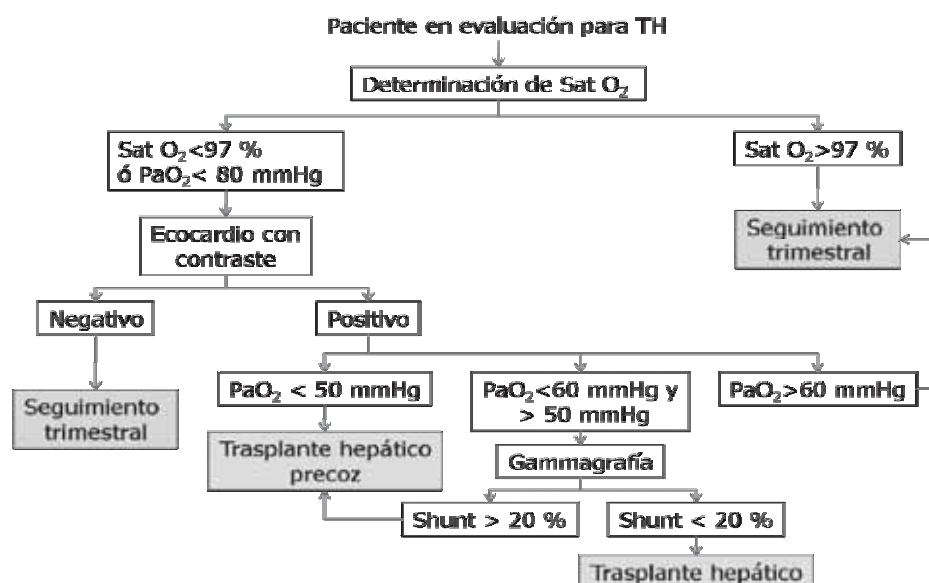


Figura 2. Algoritmo para la toma de decisiones en pacientes con SHP en evaluación para trasplante hepático

II) Hipertensión portopulmonar

Concepto y patogenia

La hipertensión portopulmonar (HTPP) es una complicación relativamente infrecuente en pacientes con enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal y que consiste en un aumento de la presión de la arteria pulmonar en ausencia de enfermedad cardíaca y que está motivada por un incremento de la resistencia vascular pulmonar. Se define como un incremento de la presión media de la arteria pulmonar por encima de 25 mm Hg y de la resistencia vascular pulmonar por encima de 240 dyn.s cm⁻⁵. Además es preciso que existan valores normales de las presiones de llenado ventricular (Presión capilar pulmonar inferior a 15 mmHg)(1).

El examen microscópico del pulmón en pacientes con HTPP revela la presencia de un incremento de la proliferación intimal, hipertrofia de la media arterial y fibrosis adventicial en las pequeñas arterias pulmonares. Igualmente pueden observarse lesiones plexiformes y trombosis in situ.

No existen datos que permitan determinar con precisión la patogenia de la HTPP. Existen recientes estudios de predisposición genética que determinan la existencia de variaciones en los genes asociados a la señalización del metabolismo estrogénico y de aquellos implicados en el crecimiento celular (2). En algunos casos, estas alteraciones genéticas se ven reflejadas en manifestaciones fenotípicas (incremento de la concentración sérica de estradiol).

Prevalencia:

La prevalencia de la esta complicación no es demasiado bien conocida, porque no existen estudios realizados en pacientes con cirrosis compensada; los datos actualmente disponibles, obtenidos de diferentes cohortes en pacientes candidatos a trasplante hepático, indican una prevalencia en torno al 3-6 % de los pacientes.

Se ha sugerido que el sexo femenino y la presencia de hepatitis autoinmune se asocian a un incremento de la prevalencia de HTPP mientras que en pacientes con hepatitis C ésta es menor (3). Por otra parte no parece existir asociación entre el grado de deterioro de la función hepática y la prevalencia o la gravedad de la HTPP.

Clasificación:

En función del grado de elevación de la presión pulmonar la HTPP se clasifica en tres categorías (tabla 4)

Concepto de HTPP	Presencia de hipertensión portal Presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg y de la RVP > 240 dyn.sg.cm-5 Presión capilar pulmonar < 15 mmHg Ausencia de otras enfermedades causante de HT Pulmonar idiopática
Estratificación de la HTPP	Leve: PAP: 25-35 mmHg Moderada: PAP: 35-45 mmHg Grave: PAP > 45 mmHg

Tabla 4 - Estratificación de la gravedad de la hipertensión portopulmonar

Datos clínicos

Los pacientes con HTPP presentan manifestaciones de hipertensión portal, HTPP o ambas. Es excepcional que los enfermos tengan únicamente manifestaciones de HTPP. Desde el punto de vista de la HTPP, los síntomas más comunes son disnea de esfuerzo o, en ocasiones, de reposo, síncope o dolor torácico. En muchas ocasiones los pacientes no presentan síntomas respiratorios. Desde el punto de vista de la exploración puede aparecer un soplo de regurgitación tricuspídea y datos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede aparecer además cardiomegalia y aumento de la arteria pulmonar en la radiografía de tórax. En el EKG pueden aparecer datos de hipertrofia ventricular derecha con o sin bloqueo de rama derecha.

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico de elección es el ecocardiograma. La presencia de hipertensión pulmonar (estimada por un incremento en la presión sistólica pulmonar) en esta exploración obliga a la confirmación diagnóstica mediante un cateterismo cardiopulmonar que

cuantifique con precisión la hemodinámica cardiopulmonar. Es importante destacar que las especiales condiciones hemodinámicas de los pacientes con cirrosis avanzada deben ser tenidas en consideración para la evaluación hemodinámica. Si bien no se ha realizado una evaluación sistemática del rendimiento diagnóstico del ecocardiograma para la detección de HTPP parece una prueba de gran sensibilidad y especificidad.

Por otra parte es necesario realizar exploraciones adicionales (EKG, TAC torácico, serología VIH) para descartar otras posibles causas de hipertensión pulmonar. En el contexto del cateterismo cardiaco es conveniente la realización de una medición de las presiones hepáticas para confirmar la presencia de hipertensión portal.

Tratamiento:

No existe un tratamiento claramente definido para la HTPP. Existen diferentes alternativas basadas en la fisiopatología de la enfermedad que se resumen en la figura 3

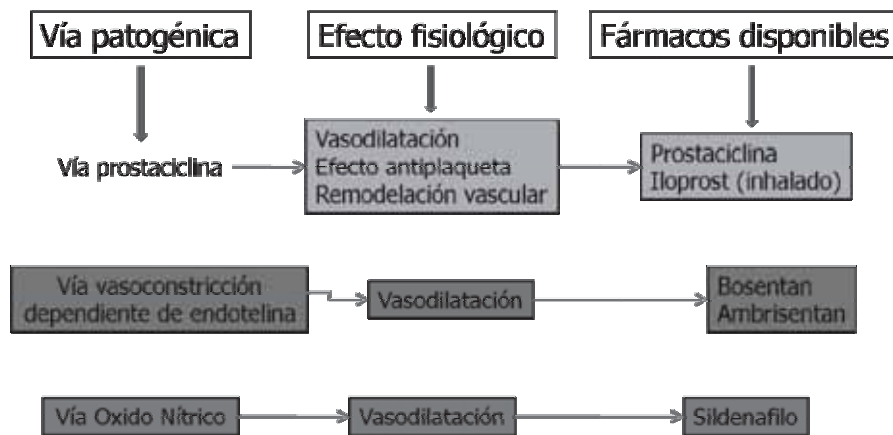


Figura 3: Aproximaciones terapéuticas en la hipertensión portopulmonar

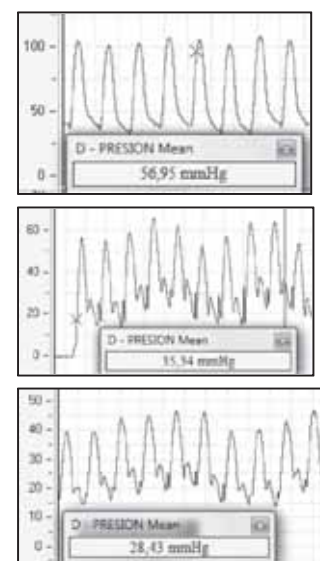
Tradicionalmente se ha considerado la realización de pruebas de respuesta aguda a la administración de óxido nítrico, prostaglandinas sistémicas o inhaladas para determinar la potencial reversibilidad del cuadro y la posterior evaluación de trasplante. Sin embargo esta estrategia no está claramente sistematizada. Es posible asimismo que la combinación de diferentes estrategias (p. ej, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 más antagonistas de receptores de endotelina) pudiera tener un efecto sinérgico (figura 4).

Figura 4
Evolución de un paciente
con hipertensión portopulmonar.

No respuesta aguda a inhalación de NO ni de prostaciclina

Moderada respuesta a Sildenafil

Respuesta a sildenafil + bosentan



Panel superior: No modificación de la presión pulmonar tras inhalación de NO

Panel intermedio: Descenso moderado de la presión pulmonar tras la administración de sildenafil

Panel inferior: Descenso adicional de la presión pulmonar tras la administración de bosentan

En un estudio reciente de cohortes se pudo determinar como la mejor alternativa de los pacientes con HTPP era el tratamiento farmacológico previo seguido de la realización de trasplante. En este mismo estudio se pudo determinar cómo los pacientes con peor pronóstico fueron aquellos en los que no se realizó tratamiento alguno()

Implicaciones pronósticas:

Los pacientes portadores de HTPP tienen un marcado descenso de supervivencia tanto más marcado cuanto mayor es el grado de HTPP(). Se ha sugerido que el trasplante hepático puede modificar la historia natural de la enfermedad; Sin embargo debe considerarse que el riesgo intra y perioperatorio de estos enfermos es muy elevado. Es probable que la evaluación de los pacientes con hipertensión portopulmonar deba efectuarse en centros de referencia que dispongan de la posibilidad de realizar una valoración diagnóstica y terapéutica global.

Bibliografía

1. Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Hepatol Res* 2009;39:1020-1022.
2. Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Lee SH, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2004;94:525-528.
3. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-2387.
4. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, Brown RS, Jr., Trotter JF, Shah V, Peter I, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2010;139:130-139 e124.
5. O'Grady J. Hepatopulmonary syndrome: is it naive or enlightening when genetic associations match clinical perspective? *Gastroenterology* 2010;139:20-22.
6. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175.
7. Moller S, Krag A, Madsen JL, Henriksen JH, Bendtsen F. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2009;29:1528-1537.
8. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-1052.
9. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.
10. Taille C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, Ichaï P, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003;75:1482-1489; discussion 1446-1487.
11. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-197.
12. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, Beaussier M, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant* 2006;6:1430-1437.
13. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, Pomier-Layrargues G. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10:354-363.
14. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:835-842.
15. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196-203.
16. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445-2453.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL DEL CIRRÓTICO.

Javier Fernández, Anibal Silva. Servicio de Hepatología, IMDiM e IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona y CIBERehd, España

Introducción

El cortisol es vital en la adaptación del organismo frente a situaciones de estrés. Es esencial para mantener el tono y permeabilidad vascular, la integridad endotelial y contribuye a mantener el agua corporal total en el compartimiento vascular¹⁻⁵. En consecuencia, la falta de una respuesta adrenal adecuada ante situaciones de estrés, anomalía conocida como insuficiencia suprarrenal relativa (ISR), puede tener importantes consecuencias clínicas. Estos pacientes producen cortisol y corticotropina (ACTH) en las primeras fases de la enfermedad crítica, pero en menor medida de lo esperado. Varios estudios realizados en la población general muestran que la ISR acentúa la hiporreactividad vascular en el shock séptico y aumenta la mortalidad⁶⁻¹⁴. La administración de esteroides a dosis de estrés en pacientes críticos con ISR es controvertida en la actualidad. Estudios iniciales sugerían que los esteroides mejoraban la reversión del shock y la supervivencia hospitalaria en pacientes con shock séptico. Un nuevo estudio, sin embargo, sugiere que pese a que dicho tratamiento acelera la reversión del shock no mejora la supervivencia. Los estudios que evalúan la función adrenal en pacientes cirróticos críticos son escasos, pero sugieren que la ISR es muy frecuente en pacientes con shock séptico y se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y con un mal pronóstico. La prevalencia y relevancia clínica de esta entidad en otras descompensaciones de la cirrosis está siendo evaluada en la actualidad.

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en la enfermedad crítica

En las fases iniciales de la enfermedad crítica, la mayoría de los pacientes con sepsis grave, trauma, cirugía mayor o quemaduras muestran unos niveles altos de cortisol plasmático, lo que refleja la adaptación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal al estrés (Figura 1)^{1-5,8}. La activación del sistema se inicia por la acción de citocinas y otros factores que actúan sobre el hipotálamo e inducen la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de vasopresina (hormona antidiurética)^{1,2}. Estas hormonas estimulan la secreción de corticotropina (ACTH) por la glándula pituitaria, que a su vez aumenta la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales (Figura 2). Además, los niveles de transcortina disminuyen de manera rápida y sustancial^{1,2} lo que resulta en un aumento en los niveles plasmáticos circulantes de cortisol libre, el componente activo del sistema¹⁵. La vida media de cortisol también aumenta durante el estrés debido a una disminución de la tasa de extracción hepática y de la inactivación enzimática renal del cortisol¹. Asimismo, el feed-back negativo del cortisol sobre la liberación de CRH y ACTH está disminuido^{1,3,8,16}, lo que se traduce en una activación sostenida del eje. Por último, hay un aumento en el número y la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides^{1,2}. Por lo tanto, durante la enfermedad crítica se producen cambios a diferentes niveles que permiten optimizar el efecto del cortisol sobre los tejidos periféricos. Citocinas y productos bacterianos pueden modular la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en cada nivel¹.

La etapa aguda del cuadro crítico dura horas o días. En la fase prolongada de la enfermedad crítica (de semanas a meses), existe una disociación entre los niveles elevados de cortisol en plasma y los niveles bajos de ACTH, lo que sugiere que existe un mecanismo no dependiente de la ACTH que regula la secreción adrenal¹⁷. Citocinas y otros factores circulantes pueden suprimir la síntesis y la secreción de ACTH. Los niveles de cortisol disminuyen lentamente y sólo llegan a los niveles normales en la fase de recuperación de la enfermedad. Los niveles de corticotropina se recuperan en la fase crónica de la enfermedad. Metabólicamente, existe una supresión o retraso de los procesos anabólicos, lo que conduce a la aparición de complicaciones características de los pacientes ingresados de manera prolongada en UCI como la caquexia, la polineuropatía y la distrofia¹⁷. En teoría, la elevación persistente de los niveles de cortisol es beneficiosa en la fase prolongada de la enfermedad crítica, pero también puede aumentar la susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar complicaciones infecciosas. Por el contrario, el riesgo de presentar una ISR aumenta en la fase crónica de la enfermedad, lo que puede predisponer a una evolución desfavorable del paciente.

Efectos del cortisol durante la enfermedad crítica

El cortisol es esencial para la adaptación y el mantenimiento de la homeostasis durante la enfermedad crítica. Es una hormona pluripotente que actúa sobre muchos tejidos y que regula numerosos aspectos del metabolismo, el crecimiento y diversas funciones fisiológicas (Figura 3)^{1,17}. Es una hormona con importantes efectos inmunosupresores y antiinflamatorios y modula la producción de citocinas, protegiendo así al organismo de una respuesta inflamatoria excesiva^{8,18-20}. Inhibe asimismo la producción de óxido nítrico y de otros mediadores inflamatorios en el shock séptico^{20,21}. El cortisol es, por ello, esencial en el mantenimiento del tono y la permeabilidad vascular en la sepsis grave. Por otra parte, aumenta la respuesta vascular y cardíaca al sistema renina-angiotensina-aldosterona y al sistema nervioso simpático¹³⁻²⁰, los dos mecanismos homeostáticos más importantes en el mantenimiento de la presión arterial. El hipercortisolismo induce asimismo el catabolismo del glucógeno, lípidos y proteínas y retrasa los procesos anabólicos para mantener un aporte adecuado de energía a los órganos vitales¹.

Diagnóstico clínico de insuficiencia suprarrenal relativa

La ISR se define como la falta de una respuesta adrenal adecuada ante situaciones de estrés y se caracteriza por una producción inadecuada de cortisol, aunque alta en términos absolutos, con respecto a las demandas periféricas^{1,6-14,17}. Reconocer la presencia de una ISR es importante ya que esta entidad empeora el pronóstico en pacientes críticos. Su diagnóstico no es posible en base a los datos clínicos^{1,2,17} y hoy en día se basa en la determinación de los niveles séricos de cortisol total. El test de estimulación con corticotropina (ACTH) es el más utilizado para evaluar la función suprarrenal en el enfermo crítico^{1,17}. Esta prueba consiste en la determinación del nivel de cortisol sérico total antes y 60 minutos después de la administración intravenosa de 250 µg de ACTH. Aunque no hay consenso sobre los criterios diagnósticos de esta entidad, una reducción en la respuesta a la prueba de corticotropina, es decir, un incremento absoluto del nivel de cortisol sérico $< 9 \mu\text{g/dL}$, es considerado como el principal criterio diagnóstico de ISR². Unos niveles basales de cortisol bajos también son diagnósticos de ISR. Dos diferentes valores de corte se han utilizado en la literatura, 9 y 15 µg/dL^{2,22}. Por último, algunos autores consideran diagnóstico de ISR un cortisol pico tras la administración de corticotropina $< 18 \mu\text{g/dL}$ ²².

Varias revisiones y guías clínicas publicadas hasta el año 2008 recomendaban la evaluación de la función adrenal en pacientes con shock séptico (test de corticotropina) con el fin de identificar a los pacientes que debían ser tratados con hidrocortisona. Sin embargo, su realización no es recomendada en la actualidad en base a los resultados del estudio CORTICUS²³⁻²⁵. En este estudio que comparaba el tratamiento con hidrocortisona versus placebo en pacientes con shock séptico, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia a los 28 días ni en los no respondedores a la corticotropina (39% en el grupo de hidrocortisona frente a 36% en el grupo placebo) ni en aquellos que respondieron (29% en ambos grupos)²³.

Insuficiencia suprarrenal relativa en la enfermedad crítica en la población general

Durante los últimos años varios estudios han demostrado que el shock séptico se asocia frecuentemente con la presencia de ISR en la población general⁶⁻¹³. También se ha observado que los pacientes con shock séptico e ISR presentan resistencia a los fármacos vasoconstrictores¹⁹, una mayor incidencia de shock refractario⁸ y una mayor mortalidad hospitalaria^{6,10,12,13}. Estos hallazgos fueron la base del uso de esteroides a dosis altas durante cortos períodos de tiempo en los pacientes con shock séptico. Sin embargo, este tratamiento fue abandonado por que se asoció con un aumento de la mortalidad principalmente relacionado con el desarrollo de infecciones secundarias²⁶. El efecto inmunosupresor de los esteroides a dosis suprafisiológicas explica este aumento de la mortalidad. En cambio, varios estudios^{7,27,28} y dos meta-análisis^{26,29} demuestran que dosis bajas de hidrocortisona (dosis de estrés) administradas durante varios días, mejoran la reversión del shock y la supervivencia en estos pacientes. Un estudio reciente confirma que la administración de esteroides acelera la reversión del shock séptico, pero no observa efectos positivos sobre la supervivencia²³. Cabe señalar, sin embargo, que si bien este estudio es de momento el mayor realizado en pacientes con shock séptico tratados con corticosteroides, posee una potencia estadística insuficiente para sacar conclusiones firmes sobre el efecto de la hidrocortisona en pacientes con shock séptico. En ese sentido, los mismos autores sugieren que la administración de esteroides a dosis de estrés tiene un papel específico en el manejo de pacientes con shock séptico que permanecen hipotensos a pesar de la administración de dosis altas de vasopresores²³⁻²⁵.

Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos con sepsis grave o shock séptico

Varios estudios han evaluado la función adrenal en pacientes con cirrosis y sepsis grave o shock séptico y sugieren que la ISR es un evento frecuente en estos pacientes (51-77%, Tabla 1)³⁰⁻³⁵. Tsai y colaboradores evaluaron 101 pacientes cirróticos con sepsis grave o shock séptico³⁰. Un 51% de ellos presentó una ISR (cortisol basal $< 15 \mu\text{g/dl}$ y/o respuesta a la ACTH $< 9 \mu\text{g/dl}$). La presencia de ISR se asoció con inestabilidad hemodinámica y con un mayor gravedad de la enfermedad, siendo más frecuente en pacientes con insuficiencia hepática avanzada (62% en pacientes Child-Pugh > 10 vs. 32% en < 10 puntos, $p < 0,001$) o con insuficiencia renal (69% vs. 28%, $p < 0,001$). Por otra parte, la respuesta adrenal se correlacionó inversamente con diversos scores del enfermo crítico: SOFA, APACHE III y OSF y la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con ISR (81% vs. 37%, $p < 0,001$).

Pocos estudios han evaluado los efectos de la administración de dosis de estrés de hidrocortisona en pacientes críticos con insuficiencia hepática grave. El primer trabajo consistió en un estudio retrospectivo en 40 pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica que requirieron soporte vasopresor³¹. En 20 de ellos se evaluó la función adrenal y se administró hidrocortisona IV (300 mg/día). Los niveles basales de cortisol y la respuesta a la administración de ACTH fueron anormales en un 30% y 70% de los pacientes, respectivamente. La hidrocortisona redujo los requerimientos de vasopresores pero aumentó de manera significativa la incidencia de infecciones por bacterias resistentes sin objetivarse diferencias en la supervivencia hospitalaria entre ambos grupos. La segunda investigación, un estudio más reciente también retrospectivo, evaluó la función adrenal en 146 pacientes críticos con enfermedad hepática crónica³². En pacientes hemodinámicamente inestables con ISR, la administración de esteroides se asoció con una reversión más rápida del shock séptico. La mortalidad fue menor en los pacientes con ISR tratados con esteroides (26% vs. 46%, $p = 0,002$).

Sólo 2 estudios han evaluado el efecto del tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona en una población homogénea de pacientes cirróticos con shock séptico e ISR con resultados dispares^{34,35}. El primer estudio, de cohortes, evaluó los efectos de dicho tratamiento sobre la resolución del shock y la supervivencia hospitalaria en una serie prospectiva de 25 pacientes. La función adrenal fue evaluada mediante el test de ACTH (250 µg) durante las primeras 24 horas del ingreso. Los pacientes con ISR recibieron dosis de estrés de

hidrocortisona, 50 mg cada 6 horas IV. Esta serie fue comparada con otra retrospectiva de 50 pacientes, en los que no se evaluó la función adrenal y que no recibieron tratamiento con esteroides. El estudio confirmó que la ISR es un evento frecuente en pacientes cirróticos con shock séptico (68%, Tabla 1). El trabajo también muestra que en el contexto del shock séptico es muy difícil diagnosticar la ISR en base a los datos clínicos. Sólo la presencia de insuficiencia hepática avanzada (incidencia de ISR de 76% en pacientes Child-Pugh C vs. 25% en pacientes con Child B, $p = 0,08$) y una frecuencia cardíaca más baja de los pacientes con ISR al ingreso en la UCI (90 ± 25 vs 113 ± 24 lpm, $p = 0,09$) fueron indicativos de disfunción adrenal.

El hallazgo más importante del estudio fue que el empleo de dosis bajas de hidrocortisona en pacientes cirróticos con shock séptico e ISR mejoró la resolución del shock (96% vs. 56%, $p = 0,001$) y la supervivencia tanto en UCI (68% vs. 38%, $p = 0,03$) como intrahospitalaria (64% vs. 32%, $p = 0,003$). El shock refractario fue la principal causa de muerte en la serie retrospectiva (59%) y el *acute-on-chronic liver failure* en la serie prospectiva. Dos pacientes murieron como consecuencia de infecciones pulmonares graves por hongos. El tratamiento con hidrocortisona, por lo tanto, no está libre de complicaciones en pacientes con cirrosis y se debe utilizar solo cuando este indicado.

El segundo estudio, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, comparó los efectos de la administración de hidrocortisona vs. placebo en 75 pacientes cirróticos con shock séptico³⁵. La incidencia de ISR fue de nuevo muy elevada (76%). La administración de hidrocortisona 50 mg cada 6 horas IV aceleró la resolución del shock pero no tuvo efectos beneficiosos sobre la supervivencia (85% vs. 72%), probablemente como consecuencia de una mayor incidencia de sangrado digestivo y de recidiva del shock en el grupo esteroides y de la extrema gravedad de los enfermos (> 80% estaban intubados y el SOFA score promedio fue de 14 puntos). Actualmente está en marcha un RCT europeo con el fin de definir la verdadera utilidad de la evaluación de la función adrenal y de la suplementación de esteroides en pacientes cirróticos con shock séptico.

Finalmente, datos recientes indican que el síndrome del hipoaldosteronismo hiperreninémico también es frecuente en los pacientes cirróticos críticos (52%)³⁶. Esta entidad, que refleja una disfunción transitoria de la síntesis adrenal de mineralocorticoides, parece estar asociada con la severidad de la enfermedad y con un mal pronóstico.

Función adrenal en pacientes cirróticos estables

Diferentes estudios han evaluado la función adrenal en pacientes con una cirrosis compensada. La incidencia de ISR, definida de manera muy variable, osciló entre el 6 y el 58%.³⁷⁻⁴² Esta entidad parece ser más frecuente en pacientes con mayor grado de insuficiencia hepática. Su impacto pronóstico en este tipo de pacientes parece escaso pero debe valorarse de una manera más adecuada.

Función adrenal en otras descompensaciones de la cirrosis

La prevalencia e impacto clínico de la ISR en otras descompensaciones de la cirrosis es poco conocida. Datos recientes derivados de un estudio prospectivo realizado en nuestra unidad que incluyó 166 pacientes indican que la ISR (delta de cortisol <9 ug/dl) es frecuente en la cirrosis descompensada (26%). La presencia de ISR se asoció con un mayor grado de disfunción circulatoria (presión arterial media más baja y niveles más elevados de renina y norepinefrina sérica), fue más frecuente en pacientes con SIRS y aumentó de manera significativa la probabilidad de desarrollar shock séptico (17% vs. 2%, $p=0,01$) y la mortalidad hospitalaria (19% vs. 7%, $p=0,02$).⁴³

La prevalencia de ISR en pacientes con hemorragia variceal ha sido evaluada recientemente.⁴⁴ Los pacientes con hemorragia presentaron mayores concentraciones pico de cortisol que los cirróticos estables, sin observarse diferencias en los valores del delta cortisol. Pese a que la incidencia de ISR fue alta (60%) su presencia no se asoció a una peor evolución clínica de los pacientes. Los pacientes con ascitis también presentan frecuentemente ISR (36%), especialmente si la ascitis es refractaria (50%). En un estudio publicado en forma de abstract, la administración de hidrocortisona a dosis de estrés en este tipo de pacientes se asoció a una elevación de la presión arterial media, a un descenso de la renina plasmática y a una mejora de la función renal.⁴⁵

Posibles mecanismos de insuficiencia suprarrenal relativa en la cirrosis

Los mecanismos de la ISR en el shock séptico no están bien establecidos. Podría estar relacionada con una reducción en el flujo sanguíneo adrenal. Por otro lado, niveles altos de citocinas inhiben de manera directa la síntesis de cortisol. Por último, alteraciones previas en la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal podrían también ser importantes^{2, 8}. En pacientes con cirrosis y ascitis, la respuesta de las citocinas a las endotoxinas está incrementada⁴⁶, y la perfusión sanguínea a los órganos extra-espláncnicos está generalmente reducida⁴⁷. Por último, debemos tener en cuenta que el colesterol, fundamentalmente la lipoproteína de alta densidad (HDL), es el principal precursor en la síntesis adrenal de esteroides. Alrededor de 80% del cortisol circulante deriva del colesterol plasmático³². Los pacientes con cirrosis avanzada presentan una disminución marcada de la concentración de colesterol total y HDL. Este factor podría contribuir al desarrollo de ISR³². Por lo tanto, la ISR en pacientes con una cirrosis avanzada es probablemente multifactorial.

Cuestiones sin resolver

Varios aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de la ISR siguen sin resolverse y requieren más investigaciones. Como se dijo antes, el test de estimulación con corticotropina fue considerado hasta la fecha el gold estándar en la evaluación de la función

adrenal en el enfermo crítico. Sin embargo, su utilidad en el manejo de los pacientes con shock séptico es hoy objeto de debate. Por otra parte, dicho test presenta diferentes problemas. En primer lugar, han sido reportadas importantes diferencias entre individuos, lo cual complica la diferenciación entre respuesta adrenal normal y anormal, en particular en el curso de una enfermedad aguda^{1,17}. En segundo lugar, el test de estimulación con corticotropina evalúa los niveles totales de cortisol plasmático (fracción libre y la unida a proteínas). El cortisol libre es el responsable de la función fisiológica de la hormona. Teniendo en cuenta que más de 90% del cortisol circulante se une a proteínas (transcortina y albúmina), es razonable pensar que las alteraciones en los niveles de estas dos proteínas pueden afectar las concentraciones de cortisol sérico total y, por lo tanto, la interpretación del test¹⁵. Los enfermos críticos desarrollan disfunción multiorgánica y desnutrición, lo que conduce a una disminución de las concentraciones de transcortina y albúmina, hecho también frecuente en los pacientes cirróticos. La determinación de los niveles totales de cortisol sérico en estos pacientes para estimar la función cortico-suprarrenal puede por ello sobreestimar el diagnóstico de ISR.³⁸ Con el fin de evitar estos errores en la evaluación de la función adrenal, algunos autores recomiendan la determinación del cortisol libre, técnicamente mucho más compleja y cara, o su estimación mediante factores de corrección. Estudios recientes que evaluaron los niveles de cortisol libre en la población general demuestran que casi el 40% de los pacientes críticos con hipoproteinemia presentan niveles bajos de cortisol sérico total, a pesar de tener una función adrenal conservada¹⁵. Este hecho también se ha demostrado en pacientes cirróticos estables evaluando el cortisol libre en plasma o el cortisol salivar.³⁷ Finalmente, el test de estimulación con 250 ug de ACTH es suprafisiológico por lo que se ha sugerido el empleo 1 ug de ACTH, un test que podría ser más sensible en el diagnóstico de la ISR¹.

El tipo y dosis de esteroides que deben emplearse en los pacientes con ISR y shock séptico es también objeto de debate. La administración de hidrocortisona a dosis de "estrés" induce niveles muy altos de cortisol. En opinión de algunos grupos, es necesaria una re-evaluación de la dosis de hidrocortisona^{1,17}. La duración del tratamiento es también objeto de debate. Algunos autores recomiendan tratamientos de 7 días⁷, mientras que otros sugieren mantener la administración de esteroides hasta la resolución del shock³⁴. Por último, algunos autores recomiendan la administración no sólo de glucocorticoides (hidrocortisona), sino también de mineralocorticoides (9- α fludrocortisona) en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa⁷.

Referencias

- Schuetz P and Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. In: *Acute Endocrinology. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*; 2006;35:823-838.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-734.
- Widmer IE, Puder JJ, König C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90: 4579-4586.
- Reincke M, Alolio B, Wurth G, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:151-156.
- Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. 1987;92:292-295.
- Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;283:1038-1045.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-871.
- Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal insufficiency in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;15:513-531.
- Briegel J, Schelling G, Haller M, et al. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*. 1996;22:894-899.
- Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991;337:582-583.
- Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, et al. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg*. 1977;186:29-33.
- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 1995;98:266-271.
- Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, et al. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock*. 2003;19:13-15.
- Annane D, Bellissant E, Sebille V, et al. Impaired pressor sensitivity to norepinephrine in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:591-599.
- Hamrahan AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350:1629-1638.
- Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, et al. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med*. 1993;21:396-401.
- Langouche L, Van den Berghe G. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. In: *Acute Endocrinology. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*; 2006;35:777-791.
- Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2457-2464.

19. Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroid in sepsis: from bench to bedside? *Shock*. 2003;20:197-207.
20. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of low dose hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:512-520.
21. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:10043-10047.
22. Grinspoon SK, Biller B. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:923-931.
23. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; for the CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-24.
24. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
25. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; for the American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36:1937-49.
26. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effects of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*. 2004;141:47-56.
27. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27:723-732.
28. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26:645-650.
29. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004;329:480-489.
30. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43:673-681.
31. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver International*. 2003;23: 71-77.
32. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med*. 2005;33:1254-59.
33. Thierry S, Giroux Leprieur E, Lecuyer L, et al. Echocardiographic features, mortality and adrenal function in patients with cirrhosis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:45-51.
34. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-1295.
35. Arabi, Aljumah A, Dabbagh O et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010 14;182:1971-7.
36. Cheyron D, Bouchet B, Cauquelin B, et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism syndrome, plasma concentrations of interleukin-6 and outcome in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med*. 2008;34: 116-124.
37. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010;52:839-45.
38. Tan T, Chang L, Woodward A, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010;53:841-8.
39. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int* 2011;31:425-33.
40. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:243-50.
41. Zietz B, Looc G, Plach B, et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus related cirrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:495-501.
42. McDonald JA, Handelsman DJ, Dilworth P, et al. Hypothalamic-pituitary adrenal function in end-stage-non-alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:247-53.
43. Acevedo J, Fernandez J, Castro M, et al. Impact of relative adrenal insufficiency on circulatory function and mortality in advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:S61-S208.
44. Triantos CK, Marzigie M, Fede G, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:595-601.
45. Alessandria C, Mezzabotta L. Relative adrenal insufficiency in cirrhosis: relevance in patients with ascites and treatment with hydrocortisone in refractory ascites. *Digestive and Liver Disease* 2009;41:A13.
46. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;27:1227-1232.
47. Guevara M, Bru C, Gines P, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1998;28:39-44.

Tabla 1. Incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos críticos.

	Número de pacientes	Enfermedad crítica	Incidencia
Harry et al (2003)	20	Shock séptico	69%
Marik et al (2005)	146	No especificada	66%
Tsai et al (2006)	101	Sepsis grave o shock séptico	51%
Fernandez et al (2006)	25	Shock séptico	68%
Thierry et al (2007)	14	Shock séptico	77%
Cheyron et al (2008) Arabi	50	No especificada	62%
et al (2010)	75	Shock séptico	76%

Figura 1

Niveles de cortisol sérico total en la fase aguda de la enfermedad crítica. Los pacientes con sepsis grave y función adrenal normal presentan niveles significativamente mayores de cortisol que los sujetos normales al ingreso y durante más de una semana.

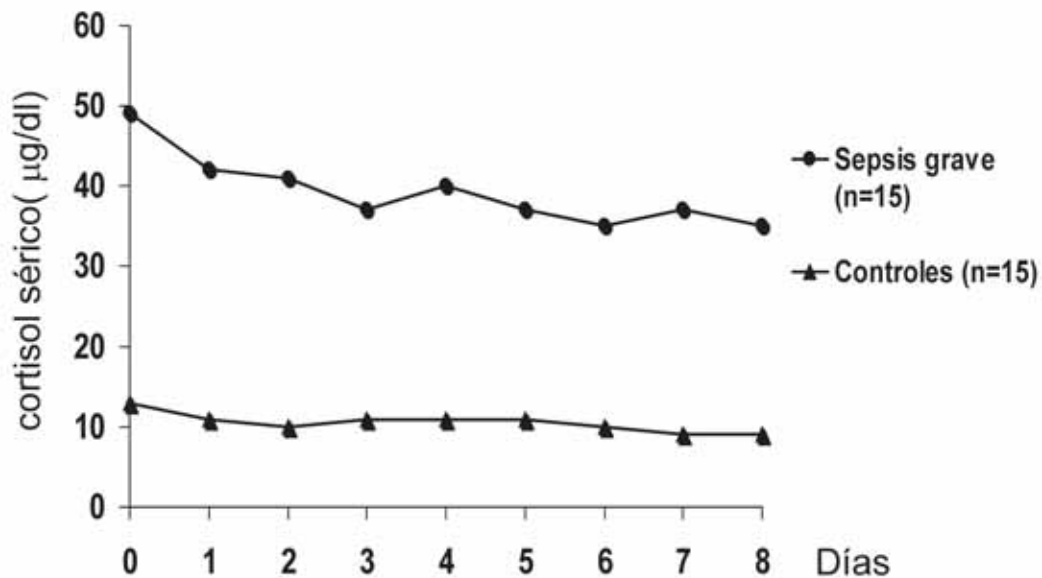


Figura 2.

Eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal en la enfermedad crítica. CRH: corticotropin releasing hormone; ADH: hormona antidiurética; ACTH: corticotropina.

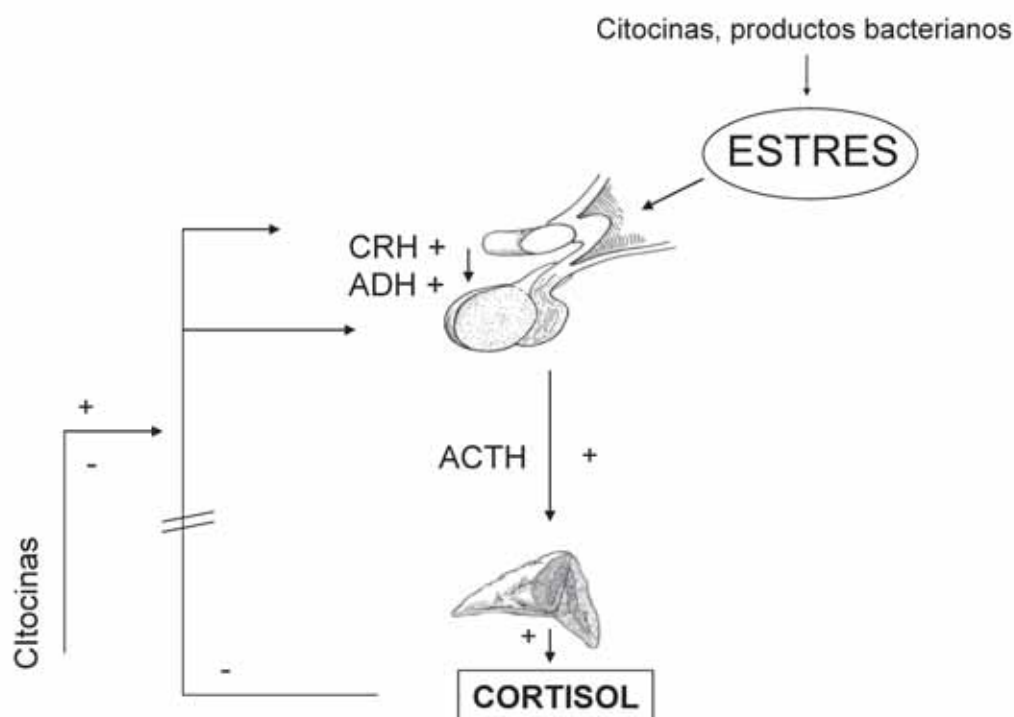
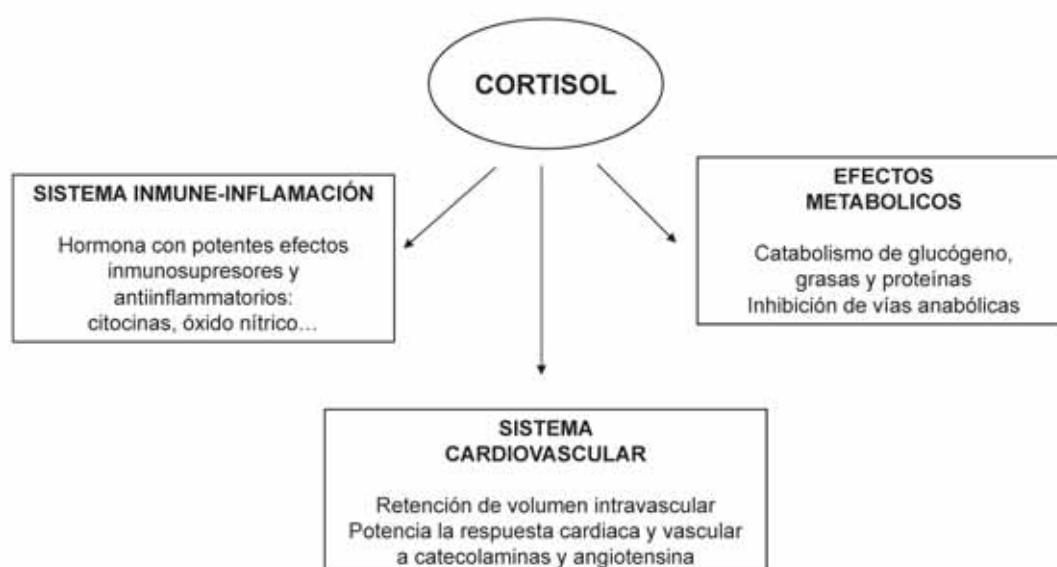


Figura 3

Efectos biológicos del cortisol. Esta hormona pluripotente es esencial para superar una enfermedad crítica.



Notas

[illegible]

Notas

[illegible]

Notas

This image shows a single page of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.