APRENDIZAJE BASADO EN CASOS CLÍNICOS

HEPATOLOGÍA 2021

EDITOR
Martín Tagle Arróspide

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

HEPATOLOGÍA 2021
APRENDIZAJE BASADO EN CASOS CLÍNICOS

Editor:
Dr. Martín Tagle Arróspide

APRENDIZAJE BASADO EN CASOS CLÍNICOS

HEPATOLOGÍA 2021

EDITOR
Martín Tagle Arróspide

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Estimado lector:

Para facilitar la lectura del libro, en el **Índice alfabético de autores**, a continuación del nombre de cada autor, aparece el siguiente símbolo ▸. Al hacer click sobre este usted podrá ubicarse exactamente en la página donde comienza el artículo de ese autor.

En el **Contenido**, al hacer click sobre los números que aparecen al final de la línea de puntos, usted se ubicará al inicio del artículo de su interés.

Al comienzo de cada artículo, si desea regresar al **Índice alfabético de autores** solo tiene que hacer click en el símbolo que aparece a la derecha del autor o autores del artículo ▲.

El editor

Agradecimiento especial al Ministerio de Salud del Perú y a la Academia Nacional de Medicina por su gentil colaboración para la publicación del libro: Aprendizaje basado en casos clínicos Hepatología 2021.

CP
WI
100
H
2021

Hepatología 2021 / editor Martín Tagle Arróspide. --
Lima : Academia Nacional de Medicina, 2021.
392 páginas : ilustraciones, tablas.

Antes del título: Aprendizaje basado en casos clínicos.

Gastroenterología / Enfermedades Gastrointestinales / Hepatopatías / Estudios de Casos y Controles / Tagle Arróspide, Francisco Martín, editor /

© 2021 Universidad Peruana Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima 31, Perú.
Teléfono: 319-0000 anexo: 201130
fondo.editorial@oficinas-upch.pe

Primera edición
1000 ejemplares
Lima, marzo de 2021

EDICIÓN: Martín Tagle Arróspide
CORRECCIÓN Y CUIDADO DE EDICIÓN: Rosario Rey de Castro
DIAGRAMACIÓN: Imaginativa SAC

Impreso en abril de 2021 por: Imaginativa SAC
Calle Pascual Quiñones 110, San Borja
Teléfono: (01) 3552709

ISBN 978-612-4242-58-8
Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N.° 2021-03305

Impreso en el Perú

DISTRIBUCIÓN GRATUITA

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

Agradecimientos a:
Academia Nacional de Medicina - Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado - Asociación Peruana Para Estudio Del Hígado

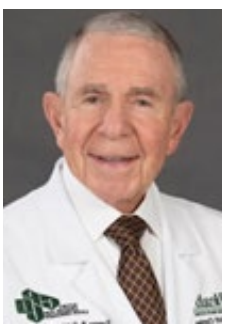
Editor

MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE, MD

Profesor Asociado del Departamento de Clínicas Médicas, Facultad de Medicina .
Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina.
Médico Gastroenterólogo-Hepatólogo, Clínica Anglo Americana.

Dr. Rajender Reddy

Dr. Lennox Jeffers †



Dr. Eugene Schiff

Dedico este libro a mis maestros del posgrado, quienes despertaron mi interés por la Hepatología, transmitiendo siempre su entusiasmo por la docencia y la difusión del conocimiento.

Índice alfabético de autores

AIZA HADDAD, IGNACIO ▸ 303
Médico Hepatólogo
Director de la Clínica de Enfermedades Hepáticas,
Hospital Ángeles Lomas
Ciudad de México, México

ALOSILLA SANDOVAL, PAULO ANÍBAL ▸ 351
Médico Gastroenterólogo
Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara
Lima, Perú

ALVARADO ROMERO, DANNY ▸ 259
Microbiólogo
División de Genética Molecular
Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo, Hospital Nacional de Niños,
Caja Costarricense de Seguro Social
San José, Costa Rica

ARAB, JUAN PABLO ▸ 147
Médico Gastroenterólogo
Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

ARRESE, MARCO ▸ 147
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Departamento de Gastroenterología. Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

BELTRÁN FLORES, SANTIAGO ▸ 119
Médico Asistente
Servicio de Hospitalización de Medicina,
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

BESSONE, FERNANDO ▸ 223
Médico Gastroenterólogo
Profesor Titular de Gastroenterología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario
Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario
Rosario, Argentina

BRENES PINO, FERNANDO ▸ 241
Médico Patólogo
Profesor de la Universidad de Ciencias Médicas
Hospital CIMA
San José, Costa Rica

BUSSALLEU RIVERA, ALEJANDRO MD, FACG, FRCP (Ed.) ▸ 363
Médico Gastroenterólogo
Profesor Principal del Departamento de Clínicas Médicas, Facultad de Medicina
Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina.
Ex Vicerrector Académico de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Ex Presidente de la Sociedad de Gastroenterología del Perú.
Ex Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Lima, Perú

BUSTÍOS SÁNCHEZ, CARLA ▸ 313
Médica Gastroenteróloga
Clínica Delgado AUNA
Profesora de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima, Perú

CALMET BRUHN, FERNANDO H. ▸ 159
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Clínica San Felipe
Profesor Auxiliar de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

CALMET SCHWARTZMANN, FERNANDO H. ▸ 159
Gastroenterólogo - Hepatólogo
Newton-Wellesley Hospital
Profesor Asistente, Departamento de Medicina, Tufts University
Boston, Estados Unidos de Norteamérica

ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES

CÁRCAMO GARCÍA, PALOMA ▸ 387
Médica Cirujana
Investigadora, Unidad de Epidemiología de la Facultad de Salud Pública y Administración,
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

CEDRÓN CHENG, HUGO ▸ 273
Médico Gastroenterólogo
Clínica Anglo Americana
Profesor de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredua y Universidad de Piura
Lima, Perú

CHIODI, DANIELA ▸ 213
Médica Gastroenteróloga
Profesora Adjunta de Gastroenterología,
Clínica de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

CHIRINOS VEGA, JUAN ANTONIO ▸ 287
Médico Gastroenterólogo
Endoscopía Terapéutica Avanzada, Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

CONTRERAS, CYNTHIA ▸ 107
Médica
Universidad Iberoamericana
Santo Domingo, República Dominicana

CONTRERAS, FERNANDO, FACP, FACG, AGAF ▸ 107
Médico Gastroenterólogo
Centro de Gastroenterología Avanzada, MedicalNet
Profesor de Medicina, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Santo Domingo, República Dominicana

DÁVALOS MOSCOL, MILAGROS ▸ 45
Médica Gastroenteróloga
Jefa del Departamento del Aparato Digestivo,
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Profesora de la Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres
Lima, Perú

DE SOUZA CAMPOS, MAURÍCIO, MD PhD ▸ 87
Médico Residente
Clínica Médica del Hospital Portugués de Bahía
Brasil

DESMAISON IBARRA, ALEJANDRO ▸ 119
Médico Asistente
Servicio de Hospitalización de Medicina,
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

DÍAZ FERRER, JAVIER ▸ 297
Médico Gastroenterólogo
Servicio de Hígado, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud
Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima, Perú

DIRCHWOLF, MELISA ▸ 147
Médica Gastroenteróloga
Unidad de Hígado, Hospital Privado de Rosario
Rosario, Argentina

DOMÍNGUEZ CABRERA, ALEJANDRA ▸ 133
Residente de Gastroenterología, Sección de Gastroenterología,
Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile
Santiago, Chile

ESPINOZA RÍOS, JORGE ▸ 39
Médico Gastroenterólogo
Médico Asistente, Servicio de Gastroenterología, Hospital Cayetano Heredia
Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

FERRÁNDIZ QUIROZ, JORGE MANUEL ▸ 351
Médico Gastroenterólogo
Jefe del Servicio de Gastroenterología,
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud
Profesor de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima, Perú

FERRARI, ANTONELA ▸ 223
Médica Gastroenteróloga
Hospital Provincial del Centenario,
Universidad Nacional de Rosario
Rosario, Argentina

ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES

GADANO, ADRIÁN ▸ 147
Médico Hepatólogo
Jefe de la Sección Hepatología
Jefe del Departamento de Investigación, Hospital Italiano
Buenos Aires, Argentina

HERNÁNDEZ, NELIA ▸ 213
Médica Gastroenteróloga
Profesora Agregada de Gastroenterología
Directora de la Diplomatura de Hepatología Clínica de Gastroenterología,
Facultad de Medicina, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

HEVIA-URRUTIA, FRANCISCO JAVIER ▸ 241 y ▸ 259
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Servicio de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios
Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital CIMA
San José, Costa Rica

LAZARTE CUBA, RAÚL ▸ 133
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Hospital Clínico Universidad de Chile
Clínica Santa María y Clínica Dávila
Profesor de la Universidad San Sebastián
Santiago, Chile

LEGUA LEIVA, PEDRO ▸ 363
Médico Infectólogo
Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Profesor Principal de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia,
Hospital Cayetano Heredia
Lima, Perú

LOZANO MIRANDA, ADELINA ▸ 181
Médica Gastroenteróloga
Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Profesora de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

MACHIAVELLO ROMÁN, FRANCISCO ▸ 297
Residente de Medicina Interna
Jacobi Medical Center, Albert Einstein College of Medicine
Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica

MACHICADO, JORGE D., MD, MPHC ▸ 199
Médico Gastroenterólogo
Profesor Asistente de Medicina
División de Gastroenterología y Hepatología, Mayo Clinic College of Medicine,
Mayo Clinic Health System
Wisconsin, Estados Unidos de Norteamérica

MARCOS, LUIS A. ▸ 373
Médico Infectólogo
División de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina,
Stony Brook University
Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica

MARSANO OBANDO, LUIS S., MD, FACG, FAASLD, AGAF, FASGE ▸ 333
Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo
Jewish Hospital Distinguished Chair in Hepatology
Director de Hepatología Clínica y Trasplante Hepático
Profesor de Medicina, División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición,
Universidad de Louisville
Gobernador de Kentucky del Colegio Americano de Gastroenterología
Louisville, Estados Unidos de Norteamérica

MENDIZÁBAL, MANUEL ▸ 119
Médico Hepatólogo
Unidad de Hígado y Trasplante Hepático,
Hospital Universitario Austral
Buenos Aires, Argentina

MICHELEN, YAMIL ▸ 373
Fellow, División de Enfermedades Infecciosas,
Departamento de Medicina, Stony Brook University
Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica

MONTES TEVES, PEDRO ▸ 51
Médico Gastroenterólogo
Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao
Profesor de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y Universidad de Piura
Lima, Perú

MONTEZUMA CALVO, DORA ▸ 287
Médica Gastroenteróloga
Clínica Anglo Americana
Profesora de Medicina, Universidad de Piura
Lima, Perú

ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES

MORA-GUEVARA, ALFREDO ▸ 241
Médico Gastroenterólogo Pediatra
Universidad de Costa Rica
Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera,
Caja Costarricense de Seguro Social
San José, Costa Rica

MORALES GUTIÉRREZ, OSCAR ▸ 303
Médico Gastroenterólogo
Servicio de Hepatología, Hospital Ángeles Lomas
Ciudad de México, México

MURILLO CHÁVEZ, FRANCO ▸ 119
Médico Asistente
Servicio de Hospitalización de Medicina,
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

PADILLA MACHACA, PEDRO MARTÍN, FAASLD ▸ 65
Médico Gastroenterólogo
Jefe del Departamento de Trasplantes, Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud
Profesor de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima, Perú

PÁEZ LUNA, WILLIAM ▸ 107
Médico
Universidad Iberoamericana
Santo Domingo, República Dominicana

PARANÁ, RAYMUNDO, MD, PhD ▸ 87
Médico Hepatólogo
Profesor Titular de Gastrohepatología, Facultad de Medicina,
Universidad Federal de Bahía
Salvador de Bahía, Brasil

PARÉS, ALBERT ▸ 181
Médico Hepatólogo
Catedrático de Medicina, Universidad de Barcelona
Consultor Senior, Unidad de Hepatología,
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Barcelona, España

PERELLO, CHRISTIE ▸ 107
Médica Hepatóloga
Servicio de Gastroenterología, Unidad de Hepatología,
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Madrid, España

PINEDO TRUJILLO, MIGUEL ▸ 119
Médico Asistente
Servicio de Hospitalización de Medicina,
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú

PONIACHIK TELLER, JAIME ▸ 133
Médico Gastroenterólogo
Director de la Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna
Profesor de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile
Santiago, Chile

POPPELE MOLINA, GÜNTHER PAUL ▸ 273
Médico Gastroenterólogo
Clínica Anglo Americana
Profesor de Medicina, Universidad de Piura
Lima, Perú

QUINGALAHUA, ELIT ▸ 199
Médica
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

RAMÍREZ QUESADA, WAGNER ▸ 259
Médico Gastroenterólogo
Clínica de Atención Integral de Salud, Caja Costarricense de Seguro Social
San José, Costa Rica

RIDRUEJO, EZEQUIEL ▸ 99 y ▸ 119
Médico Hepatólogo
Jefe de Hepatología, Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC)
Unidad de Hepatología y Trasplante, Hospital Universitario Austral
Buenos Aires, Argentina

RÍOS PÉREZ, CRISTIAN ▸ 333
Fellow de Gastroenterología, Universidad de Louisville
Kentucky, Estados Unidos de Norteamérica

ROBLERO CUM, JUAN PABLO ▸ 133
Médico Gastroenterólogo
Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna
Profesor de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile
Santiago, Chile

RODRÍGUEZ ROMERO, KRISS DEL ROCÍO ▸ 51
Médica Gastroenteróloga
Servicio de Gastroenterología, Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú
Lima, Perú

ROMÁN VARGAS, ROSSANA ▸ 297
Médica Gastroenteróloga
Servicio de Hígado, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
Lima, Perú

SÁNCHEZ, ADRIANA ▸ 213
Médica Gastroenteróloga
Docente Horaria, Clínica de Gastroenterología, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

SANTIAGO MARCELO, JULIO ▸ 51
Médico Gastroenterólogo
Servicio de Gastroenterología del Hospital de Emergencias, Villa El Salvador
Lima, Perú

SCHINONI, MARÍA ISABEL, MD, PhD ▸ 87
Médica Hepatóloga
Profesora Asociada del Departamento de Biofunción del Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Federal de Bahía
Vicecoordinadora del Programa de Residencia en Hepatología del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Bahía
Salvador de Bahía, Brasil

SCHWALB CALDERÓN, ÁLVARO ▸ 387
Médico Cirujano
Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt,
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

SEAS RAMOS, CARLOS ▸ 387
Médico Infectólogo
Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt
Jefe del Departamento de Clínicas Médicas Facultad de Medicina Alberto Hurtado
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima, Perú

SILVA, MARCELO ▸ 99
Médico Hepatólogo
Jefe de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático,
Hospital Universitario Austral
Latin American Liver Research Awareness and Educational Network (LALREAN)
Buenos Aires, Argentina

TAGLE ARRÓSPIDE, MARTÍN ▸ 39 y ▸ 119
Médico Gastroenterólogo-Hepatólogo
Clínica Anglo Americana
Profesor Asociado del Departamento de Clínicas Médicas, Facultad de Medicina.
Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina.
Lima, Perú

VENTURELLI ROMERO, MARÍA GRAZIA ▸ 351
Médica Gastroenteróloga
Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología,
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
Lima, Perú

Contenido Hepatología 2021

APRENDIZAJE BASADO EN CASOS CLÍNICOS

EDITOR:
MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE

PRESENTACIÓN / *Alejandro Bussalleu Rivera y Martín Tagle Arróspide*

SECCIÓN I
HEPATITIS VIRALES

- Hepatitis A con manifestación extrahepática / *Martín Tagle Arróspide, Jorge Espinoza Ríos*..... 39
- Hepatitis B en adulto inmunotolerante / *Milagros Dávalos Moscol*.....45
- Hepatitis B en paciente inmunosuprimido por quimioterapia / *Pedro Montes Teves, Kriss Del Rocío Rodríguez Romero, Julio Santiago Marcelo*..... 51
- Hepatitis B en gestante de último trimestre / *Pedro Martín Padilla Machaca*.....65
- Hepatitis D fulminante / *Raymundo Paraná, Maria Isabel Schinoni, Maurício de Souza Campos*.....87
- Hepatitis C recurrente pos-AAD / *Ezequiel Ridruejo, Marcelo Silva*.....99
- Hepatitis C en coinfectado con hepatitis B, usuario de drogas endovenosas / *Fernando Contreras, Christie Perello, Cynthia Contreras, William Páez Luna*.....107
- Compromiso hepático en pacientes con COVID-19 / *Martín Tagle Arróspide, Santiago Beltrán Flores, Alejandro Desmaison Ibarra, Franco Murillo Chávez, Miguel Pinedo Trujillo; Ezequiel Ridruejo, Manuel Mendizábal*.....119

SECCIÓN II
HEPATOPATÍAS METABÓLICAS, AUTOINMUNES Y TÓXICAS

- Hepatitis alcohólica / *Juan Pablo Roblero Cum, Raúl Lazarte Cuba, Alejandra Domínguez Cabrera, Jaime Poniachik Teller*.....133
- Hígado graso no alcohólico / *Melisa Dirchwolf, Juan Pablo Arab, Adrián Gadano, Marco Arrese*.....147
- Hepatitis autoinmune / *Fernando Calmet Schwartzmann, Fernando H. Calmet Bruhn*.....159
- Colangitis biliar primaria / *Adelina Lozano Miranda, Albert Parés*.....181
- Colangitis esclerosante primaria y colangiopatía por IgG4 / *Elit Quingalahua, Jorge Machicado*.....199
- Colestasis inducida por medicamentos / *Daniela Chiodi, Adriana Sánchez, Nelia Hernández*.....213

- Hepatitis inducida por medicamentos / *Fernando Bessone, Antonela Ferrari*.....223
- Enfermedad de Wilson / *Francisco Javier Hevia Urrutia, Alfredo Mora Guevara, Fernando Brenes Pino*.....241
- Deficiencia de alfa-1 antitripsina en el adulto / *Francisco Javier Hevia Urrutia, Danny Alvarado Romero, Wagner Ramírez Quesada*..... 259

SECCIÓN III
CIRROSIS HEPÁTICA Y SUS COMPLICACIONES

- Hemorragia por várices esofágicas / *Hugo Guillermo Cedrón Cheng, Günther Paul Poppele Molina*.....273
- Hemorragia por várices gástricas / *Dora Montezuma Calvo,*
- *Juan Antonio Chirinos Vega*.....287
- Peritonitis bacteriana espontánea / *Javier Díaz Ferrer, Rossana Román Vargas, Francisco Machiavello Román*.....297
- Insuficiencia renal en el paciente cirrótico / *Ignacio Aiza Haddad, Oscar Morales Gutiérrez*.....303
- Encefalopatía hepática mínima / *Carla Bustíos Sánchez*.....313
- Insuficiencia hepática aguda sobre crónica / *Christian D. Ríos Pérez, Luis S. Marsano Obando*.....333
- Manejo del carcinoma hepatocelular en estadio temprano / *Jorge Manuel Ferrándiz Quiroz, María Grazia Venturelli Romero, Paulo Aníbal Alosilla Sandoval*.....351

SECCIÓN IV
ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL HÍGADO

- Hidatidosis hepática quística (unilocular) / *Pedro Legua Leiva, Alejandro Bussalleu Rivera*.....363
- Fascioliasis hepática / *Yamil Michelén, Luis A. Marco*.....373
- Absceso hepático / *Álvaro Schwalb Calderón, Paloma Cárcamo García, Carlos Seas Ramos*.....387

Glosario de siglas

AACR	Aminoácidos de cadena ramificada
AAD	Antivirales de acción directa
AASLD	Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas / American Association for the Study of Liver Diseases
ACE	Receptor de la enzima convertidora de angiotensina
ACIP	Advisory Committee on Immunizations Practice
ACLD	Enfermedad hepática aguda sobre crónica / Acute-on-chronic liver disease
AGA	American Gastroenterological Association
ALT	Alanino-amino-transferasa
AMA	Anticuerpos antimitocondriales
AML	Anticuerpos antimúsculo liso
ANA	Anticuerpos antinucleares
APASL	Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado / Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASGE	Asociación Americana de Endoscopía Gastrointestinal / American Society for Gastrointestinal Endoscopy
ASMA	Anticuerpos antimúsculo liso
AST	Aspartato-amino-transferasa
AUDC	Ácido ursodesoxicólico
BBNS	Betabloqueantes no selectivos
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BF	Bezafibrato
BHE	Barrera hematoencefálica
BRTO	Obliteración retrógrada con balón / Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration
BSEP	Bomba de exportación de sales biliares / Bile Salt Export Pump
BT	Bilirrubina total
CBP	Colangitis biliar primaria
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Equinococosis quística / Cystic echinococcosis
CEA	Colangitis esclerosante autoinmune
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CFF	Frecuencia crítica de parpadeo / Critical Flicker Frecuency
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHE	Encefalopatía hepática encubierta / Covert Hepatic Encephalopathy

CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas / Council for International Organizations of Medical Scientists
CL	Lesión quística / Cystic lesion
Cp	Ceruloplasmina
CPK	Creatina fosfocinasa
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CRM	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
CU	Colitis ulcerativa
CuS	Cobre sérico
DA	Descompensación aguda
DILI/HTID	Hepatotoxicidad inducida por drogas / Drug-induced liver injury
DILIN	Drug Induced Liver Injury Network
DP	D-Penicillamina
DRESS	Reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos / Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Simptoms
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado / European Association for the Study of the Liver
EEG	Electroencefalograma
EH	Encefalopatía hepática
EHA	Esteatohepatitis alcohólica
EHM	Encefalopatía hepática mínima
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELAD	Sistemas de soporte hepático extracorpóreo / Extracorporeal liver assistant device
EPP	Equipos de protección personal
ERC	Enfermedad renal crónica
ET	Elastografía transitoria
EW	Enfermedad de Wilson
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	Administración de Alimentos y Drogas / Food and Drug Administration
FDM	Función discriminante de Maddrey
FHF	Falla hepática fulminante
GGT	Gammaglutamiltransferasa
GGTP	Gamma glutamil transpeptidasa
GLE	Glecaprevir
GWAS	Asociación del genoma completo / Genome-wide association
HA	Hepatitis alcohólica
HAI	Hepatitis autoinmune
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDS	Suplementos herbarios y dietéticos / Herbal and dietary supplements
HGNA/NAFLD	Hígado graso no alcohólico / Non-alcoholic fatty liver disease

HGVS	Sociedad de Variantes en el Genoma Humano / Human Genome Variation Society
HILI	Herb-induced liver injury / Injuria hepática inducida por hierbas
HLA	Antígeno leucocitario humano / Human leukocyte antigen
HRQol	Calidad de vida relacionada con la salud / Health-Related Quality of Life
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
ICA	Club Internacional de la Ascitis / International Club of Ascitis
ICT	Prueba de control inhibitorio / Inhibitory Control Test
IFN-α	Interferón alfa
IHAC	Insuficiencia hepática aguda sobre crónica
ILCA	Asociación Internacional de Cáncer Hepático / International Liver Cancer Association
IgG	Inmunoglobulina G
IHID	Injuria hepática inducida por drogas
IMC	Índice de masa corporal
INR	Razón Internacional Normalizada / International Normalized Ratio
IRA	Injuria renal aguda
KDIGO	Kidney Diseases Improving Global Outcomes
LAM	Lamivudina
LATINDILI	Registro Latinoamericano de Hepatotoxicidad / Latin American DILI Registry
LDL	Lipoproteína de baja densidad / Low density lipoprotein
LOLA	L-ornithine-L-aspartate
LRA	Lesión renal aguda
LSN	Límite superior al normal
MELD	Modelo para la enfermedad hepática terminal / Model for End-stage Liver Disease
MMF	Micofenolato mofetil
MTN	Metalotioneínas
NAC	N-acetilcisteína
NFS	NAFLD fibrosis score
NSN	Nivel superior normal
NTA	Necrosis tubular aguda
OCA	Ácido obeticólico
OHE	Encefalopatía hepática manifiesta / Overt Hepatic Encephalopathy
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAIR	Punción percutánea, aspiración, instilación, reaspiración
PAM	Presión arterial media
p-ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma neutrofílico perinucleares
p-ANNA	Anticuerpos antinucleares neutrofílicos perinucleares
p-PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PEEP	Positive End Espiratory Pressure
PEG-IFN	Peginterferón

PHES	Prueba psicométrica de encefalopatía hepática / Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
PI	Proteinasa inhibidora
PIB	Pibrentasvir
PVHC	Presión venosa hepática en cuña o enclavada
PVS	Prueba de vigilancia sicomotora
RAS	Sustituciones asociadas a resistencia / Resistance-associated substitutions
RE	Retículo endoplásmico
RIM	Razón Internacional Normalizada
RMN	Resonancia magnética nuclear
RUCAM	Método de Evaluación de Causalidad Roussel Uclaf / Roussel Uclaf Causality Assessment Method
RVS	Respuesta viral sostenida
SARS	Síndrome de distress respiratorio severo agudo
SB	Sustancia blanca
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
SHR	Síndrome hepatorrenal
SIP	Perfil de impacto de la enfermedad / Sickness Impact Profile
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SNP	Polimorfismo de nucleótido único / Single Nucleotide Polymorphism
SOF	Sofosbuvir
SOFA	Evaluación de fallo orgánico secuencial / Sequential Organ Failure Assessment
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SUH	Síndrome urémico hemolítico
TAC	Tomografía axial computarizada
TAF	Tenofovir alafenamida fumarato
TBV	Telbivudina
TCBZ	Triclabendazol
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TGO	Transaminasa glutámico oxalacética
TIPS	Derivación portosistémica intrahepática transyugular / Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TLR	Receptores tipo toll / Toll-like receptors
TPM	Tratamiento percutáneo modificado
TPMT	Tiopurina metiltransferasa
TPT	Tiempo de protrombina
TRC	Tiempo de reacción continua
TRS	Terapia de soporte renal
TSR	Técnica de sedimentación rápida
TTM	Tetratiomolibdato de amonio
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UDCA	Ácido ursodeoxicólico
UNOS	United Network for Organ Sharing

VCTE	Elastografía de transición de vibración controlada / Vibration-controlled transient elastography
VEL	Velpatasvir
VG	Várice gástrica
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHD	Vurus de la hepatitis delta
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VOX	Voxilaprevir
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WGO	Organización Mundial de Gastroenterología / World Gastroenterology Organization
WF	Wilson fulminante
WPI	Wilson Prognostic Index
XO	Xantina oxidasa

Presentación

La idea de emprender esta aventura editorial nació exactamente el 1 de enero de 2020, cuando se anunciaba la aparición de una neumonía fulminante en Wuhan (China). No estaba en la mas remota imaginación de ninguno de nosotros que tan solo dos meses despues se declaró la asoladora pandemia que nos cambió la forma de vivir, de trabajar, y de interactuar profesional, académica y socialmente. Los autores de los capítulos que conforman este libro, algunos de los cuales ya habían participado en los dos que lo preceden (Hepatología 2012 y Hepatología 2015), han demostrado, además de su excelencia académica, una voluntad inquebrantable de colaborar con la difusión del conocimiento de la especialidad, pese a las dificultades que este año nos impuso en todas las esferas de nuesto quehacer diario.

Un hito importante de relevancia para la hepatología ocurrido en el 2020 y digno de ser mencionado en esta presentación, es el otorgamiento del Premio Nobel de Medicina o Fisiología al médico internista e investigador Harvey J Alter, al biólogo molecular Michael Houghton y al virólogo Charles Rice, por haber descubierto en sucesivas investigaciones y en diferentes espacios y momentos, al virus causante de la hepatitis C. Esta es una demostración más de que la hepatología es una especialidad en constante avance, no solo en el campo de las hepatitis virales, sino tambien en el manejo de las patologías autoinmunes, metabólicas y de las complicaciones del paciente con cirrosis y carcinoma hepatocelular.
Precisamente por este motivo decidí conservar el esquema general empleado en nuestras ediciones anteriores, utilizando un caso clínico seguido de una discusión y revisión de la literatura más reciente y relevante. En esta edición he incluído como novedad un capítulo relacionado al compromiso hepático en la COVID-19 y una sección especial de parasitosis que afectan al hígado, que estoy seguro serán de interés para el lector.

Quiero agradecer sinceramente a todos los autores y coautores de los diversos capítulos por haber desplegado un esfuerzo adicional en medio de las obligaciones normales y las que surgieron inesperadamente debido a la pandemia. También agradezco a la Academia Nacional de Medicina del Perú por su generoso patrocinio. Asimismo, a la Universidad Peruana Cayetano Heredia, a la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH) y a la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) por su auspicio. Espero con esta obra contribuir a la continua difusión de los problemas más frecuentes en el campo de la hepatología, que serán de utilidad para el médico especialista y en formación.

Editor

Prólogo

El vertiginoso avance en el conocimiento y estudio de las enfermedades hepáticas en las últimas décadas, ha llevado a la emergencia y desarrollo de la Hepatología como una subespecialidad destacada de la Gastroenterología. Esto se ve reflejado en la importancia de las actividades académicas y de educación continua de las Asociaciones de Hepatología en todo el mundo, especialmente en Estados Unidos (AASLD), Europa (EASL) y región Asia-Pacífico (APASL). En Latinoamérica, luego de su fundación en 1968, la Asociación Latinoamericana para el Estudio de Hígado (ALEH) inició una verdadera refundación en julio de 2015 y ha continuado luego con un progresivo crecimiento, lo que la ha posicionado entre las cuatro Asociaciones de Hepatología más grandes del mundo. Sin embargo, no basta con sus programas educativos para diseminar y actualizar los conocimientos de las enfermedades del hígado. Por lo tanto, es muy necesario desarrollar y publicar material escrito actualizado en revistas periódicas y nuevos libros que agrupen diferentes temas de nuestra especialidad.

Este magnífico libro "Hepatología 2021: Aprendizaje Basado en Casos Clínicos", editado por el Dr. Martín Tagle nos presenta numerosos tópicos hepatológicos, escritos mayoritariamente por hepatólogos de nuestra región. Adicionalmente tiene otra gran fortaleza, por participar en su publicación 67 autores de 11 países (9 de Latinoamérica y otros de Estados Unidos y España), y donde destaca el trabajo colaborativo de reconocidos hepatólogos junto a jóvenes clínicos, gastroenterólogos y hepatólogos de distintos centros académicos. Además, constituye la actualización siempre necesaria de la última versión de los mismos editores ("Hepatología 2015: Escenarios Clínicos y Controversias"), dándole una mayor continuidad a su obra.

En lo formal, está compuesto por cuatro secciones. La primera dedicada a las hepatitis virales da cuenta de nuevos aspectos de las hepatitis A, B y D, y especialmente los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C. Completa esta sección el compromiso hepático en pacientes con COVID-19, pandemia que ha afectado principalmente a toda Latinoamérica. La segunda sección incluye temas de la máxima importancia como la hepatopatía alcohólica y la enfermedad por hígado graso no-alcohólico, principal patología de la especialidad en la actualidad en todo el mundo. Además, contiene una actualizada revisión de las hepatopatías autoinmunes, del daño hepático por medicamentos y de algunas enfermedades congénitas. La tercera sección comprende una amplia revisión de las complicaciones de

la cirrosis hepática y del hepatocarcinoma, y por último la cuarta sección está dedicada a otras infecciones del hígado, tanto bacterianas como parasitarias.

La forma de presentación de los temas, con gráficos y algoritmos de estudio en muchos capítulos y la cuidadosa labor editorial, hacen de este libro un texto de calidad y de la mayor importancia para la formación y educación continua de estudiantes de medicina, médicos internistas, gastroenterólogos y hepatólogos. Y al haber sido escrito principalmente por latinoamericanos, contiene un número importante de referencias sobre trabajos realizados en nuestra región y publicados en revistas de alto impacto, dándole así mayor visibilidad a esta importante producción científica.

Por lo tanto y desde mi actual posición, veo con mucho agrado la publicación de este nuevo aporte del Dr. Tagle al conocimiento y progreso de la hepatología (especialmente en toda Latinoamérica) y estoy seguro que se constituirá en un texto de frecuente consulta, para tratar adecuadamente a los pacientes con enfermedades hepáticas. Por lo anterior, deseo felicitar al editor y a los numerosos autores colaboradores, que contribuyeron a la materialización de este libro.

Dr. Javier Brahm
Profesor de Medicina Universidad de Chile
Ex Presidente ALEH (2014-2016)
Presidente Fundación ALEH

Santiago de Chile, enero de 2021

SECCIÓN I

Hepatitis Virales

Hepatitis A con manifestación extrahepática

MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE ▲, JORGE ESPINOZA RÍOS ▲

CASO CLÍNICO

Varón de 42 años diagnosticado con hepatitis viral tipo A dos meses antes de ser hospitalizado, la que inicialmente tuvo un curso clínico no complicado. Dos semanas previas a su ingreso presenta un cuadro de recurrencia de hepatitis A, con elevación de aminotransferasas y bilirrubinas a predominio directo, y dos días antes: fiebre, tos seca, dificultad respiratoria, ortopnea y edema de miembros inferiores. Al examen físico mostró ictericia generalizada y crepitantes en ambas bases pulmonares. Los resultados de laboratorio al ingreso fueron: hemoglobina: 10 g/dL; bilirrubina total: 19.7 mg/dL; bilirrubina directa: 17.8 mg/dL; AST: 788 (IU/L); ALT: 1580 (IU/L); INR: 1.6; Na: 124 mEq/dL; K: 6.6 mEq/dL; Cl: 98 mEq/dL. La radiografía de tórax reveló un patrón alveolar difuso bilateral y presencia de líneas B de Kerley. Durante su hospitalización, cayó el nivel de hemoglobina hasta 7.1 g/dL, sin evidencia de hemólisis. El ecocardiograma transtorácico mostró una fracción de eyección ventricular normal. Debido al compromiso respiratorio y la presentación de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, fue admitido a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Desde su ingreso a UCI hubo deterioro de la función renal, con elevación del nivel de creatinina hasta 3.3 mg/dL y de urea hasta de 270 mg/dL, por lo que requirió terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. Debido a la etiología incierta del compromiso nefrológico se realizó una biopsia renal, la que mostró evidencia de microangiopatía trombótica con estudio de inmunofluorescencia normal, descripción compatible con síndrome urémico hemolítico (SUH).

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) es la causa más frecuente de hepatitis. Generalmente tiene una evolución autolimitada que rara vez presenta una falla hepática fulminante y, además, induce a una inmunidad activa permanente[1,2]. Este virus se transmite por ruta fecal-oral por la inoculación oral de heces contaminadas mediante el contacto de persona a persona o por la ingesta de agua y/o alimentos contaminados[1,3]. El periodo de incubación puede fluctuar entre 15 hasta 50 días (promedio 30 días). Después del ingreso del virus a través de la circulación enterohepática, éste ingresa al hígado, donde se da la replicación[3]. Los

viriones se pueden detectar en las heces y la sangre antes de la presentación de síntomas, ocurriendo luego el aumento de las aminotransferasas, con síntomas prodrómicos que son más frecuentes en adultos que en niños: fiebre, malestar general, anorexia, dolor abdominal, náuseas o vómitos (fase preictérica que dura entre 5 a 7 días)[1-4]. Luego viene la fase ictérica (entre 4-30 días), caracterizada típicamente por la presencia de ictericia, coluria, acolia o diarrea, con un pico de 7 a 10 días después del inicio de la hiperbilirrubinemia. La ictericia normalmente se resuelve más rápido que el malestar general o la anorexia, los que pueden durar incluso algunos meses[1,3]. Sin embargo, 10-20% de los casos presentan un curso clínico atípico con compromiso de otros órganos o sistemas, como ocurrió con nuestro paciente.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones extrahepáticas por el VHA suelen ser infrecuentes (alrededor del 8 al 10% de los casos); sin embargo, es necesario identificarlas y tenerlas en cuenta para un diagnóstico y un tratamiento oportunos. Estos compromisos pueden ser renal, dérmico, abdominal, hematológico, pleural, neurológico y cardiaco[2,3,5,6].

Compromiso renal

La injuria renal aguda (IRA) es definida por un aumento de al menos 1.5 veces el nivel de creatinina basal y puede estar presente entre 1.5-7.6% de los pacientes con infección por el VHA, siendo más frecuente en aquellos con falla hepática fulminante[2,7,8]. La azoemia prerrenal, la nefritis intersticial y la necrosis tubular aguda contribuyen a la presencia de IRA en estos pacientes, aumentando el compromiso glomerular por la hemolisis intravascular, la toxicidad directa de la hiperbilirrubinemia, la hiperuricemia o también el daño periférico mediado por inmunocomplejos[2,7,9,10]. Los factores de riesgo asociados a este tipo de presentaciones son: ser mayor de 40 años, sexo masculino, ser diabético, consumir alcohol, leucocitosis (>10,000/mm^3), altos niveles de proteína C reactiva (>2.0 mg/dL), bilirrubinas y la relación AST/ALT, así como bajos niveles de albúmina[2,7-9]. En algunos casos pueden necesitar terapia de reemplazo renal, como nuestro paciente que requirió hemodiálisis, o incluso también trasplante hepático[2,7-10].

La necrosis tubular renal es el principal mecanismo de IRA asociada al VHA. Este es favorecido por la elevada excreción de sodio en la orina, además de que durante el proceso infeccioso existe una depleción de volumen que aumenta el compromiso renal como producto de los vómitos, las diarreas, la fiebre y la reducción de la ingesta de líquidos, lo que provoca la disminución del flujo renal por la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)[7-9].

La hiperbilirrubinemia y las sales biliares también contribuyen a reducir el flujo sanguíneo renal por la presencia de dichos componentes en el glomérulo, provocando susceptibilidad del tejido renal y daño isquémico[7,8,11]. El daño mediado por depósito de inmunocomplejos es más frecuente en las infecciones por los virus de las hepatitis B y C, pero entre las glomerulonefritis asociadas al VHA tenemos la membranosa, mesangioproliferativa y

la membranoproliferativa, pacientes que pueden presentar hematuria, hipertensión y proteinuria[7,8,10].

En resumen, la IRA es una complicación por la infección del VHA que puede requerir terapia de reemplazo renal y una hospitalización prolongada. La posibilidad de IRA debe ser considerada en aquellos pacientes con hepatitis graves, que en algunos casos pueden necesitar además biopsia renal.

En nuestro paciente se encontró crioglobulinas y niveles disminuidos de C4, factores que pudieron haber contribuido al daño renal. Otro hallazgo destacable fue la microangiopatía trombótica evidenciada en la biopsia renal, un síndrome caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y signos variables de daño orgánico debido a trombos plaquetarios en la microcirculación que causan mayor daño endotelial.

Compromiso dérmico y articular

Hasta en un 14% de los casos, la hepatitis aguda por el VHA puede asociarse con erupciones evanescentes, un proceso transitorio con resolución espontánea una vez superada la infección[6,12]. La erupción maculopapular eritematosa es secundaria a la presencia de vasculitis cutánea por depósito de inmunocomplejos en la piel, que puede ser secundario a crioglobulinemia[10,12]. La vasculitis cutánea se observa con frecuencia en las piernas y en los glúteos; las biopsias de piel demuestran la presencia de IgM anti-VHA y complemento en la pared de los vasos sanguíneos[6].

La artritis se presenta comúnmente a nivel de los miembros inferiores y es de resolución espontánea. Sin embargo, la infección por el VHA puede imitar a la enfermedad de Still del adulto, siendo asociada al factor desencadenante por intermedio de los linfocitos T Helper 1. Esta presentación se caracteriza por fiebre, artralgias, exantema y leucocitosis[12].

Compromiso abdominal

En el caso de la colecistitis aguda alitiásica se ha encontrado el antígeno del VHA en el epitelio de los conductos biliares y en la pared de la vesícula biliar, lo que sugiere un efecto directo del virus sobre dichos órganos, provocando inflamación portal con pericolangitis, colestasis intrahepática, balonamiento y necrosis focal. Adicionalmente, en la pared vesicular se observa infiltrado linfocítico moderado con ausencia de neutrófilos[6,13,14]. En una cohorte de 43 pacientes con infección por el VHA a los que se les realizó estudio ecográfico abdominal, además de colecistitis alitiásica, se describieron hallazgos a nivel vesicular como: edema de la pared, presencia de fluido pericolecístico, barro biliar y dilatación de la vesícula, y también se observó esplenomegalia, edema periportal e incluso presencia de linfadenopatías[15].

La pancreatitis aguda también se ha descrito como una manifestación extrahepática y puede presentarse en el contexto de una hepatitis leve o fulminante. Se postula dos teorías: edema de la ampolla de Vater que produce obstrucción del flujo pancreático y acción viral directa sobre las células acinares del páncreas[6,14,16].

La causa de la presencia de ascitis en la infección por el VHA es aún desconocida; sin embargo, puede ocurrir hasta en un 18.6% de los casos[15]. Comparativamente, en el caso de la infección aguda por el virus de la hepatitis B, esta presentación fue considerada secundaria a un incremento de la presión portal producto de la distorsión de la arquitectura hepática o por la invasión directa del virus en el peritoneo, siendo una respuesta a la acción de inmunocomplejos. También se sugiere que la ascitis se presenta como resultado de la obstrucción venosa o linfática o por hipoalbuminemia[13,15]. El pronóstico es bueno con la desaparición de la ascitis asociada a la mejora del proceso hepático[15].

Compromiso hematológico

En la infección aguda por el VHA es factible observar una variedad de alteraciones a nivel hematológico. En un estudio con 256 pacientes con hepatitis A, 10 de ellos presentaron hemólisis, que puede precipitarse por la deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o por una respuesta autoinmune asociada a los anticuerpos triosa fosfato isomerasa[12,14,17]. Entre otras anomalías observadas se describen: la púrpura trombocitopénica autoinmune, la anemia aplásica y la aplasia pura de glóbulos rojos, además de la disminución de la vida media de los hematíes secundaria al proceso viral[12,14].

Compromiso pleural

La efusión pleural ocurre por lo general en el lado derecho, pero también puede ser bilateral. El mecanismo fisiopatológico exacto no es muy conocido; sin embargo, puede ser secundario a la presencia de ascitis debido al transporte de líquido a través de la cadena ganglionar linfática diafragmática, a una fuga hacia la pleura desde una ascitis coexistente por un defecto diafragmático, debido al depósito de inmunocomplejos o un efecto del virus sobre la pleura[13,18,19]. La efusión pleural secundaria al VHA se suele resolver espontáneamente[18].

Compromiso neurológico y cardiaco

El efecto de la infección por el VHA sobre el sistema nervioso y cardiaco es raro y se detalla en algunos reportes de caso[20,21]. A nivel neuronal se ha reportado mononeuritis, mielitis transversa y síndrome de Guillain Barré, este último generalmente en niños. Se presenta como una neuropatía periférica inmunomediada, generalmente secundaria a un proceso infeccioso como gatillo, progresando el compromiso neurológico y hepático de forma simultánea con un pronóstico generalmente favorable[6,20].

La miocarditis puede provocar insuficiencia cardiaca aguda, crónica, miocardiopatía dilatada y muerte súbita. La causa más frecuente es viral, asociada a Parvovirus B19, enterovirus, influenza y los virus herpes, aunque también se ha relacionado con los virus de las hepatitis B y C; sin embargo, existen algunos reportes de caso asociados al VHA, probablemente como respuesta del huésped frente al virus, que provoca daño sobre el miocardio y presenta alteraciones de la contractilidad y anomalías de la conducción.

En el caso de nuestro paciente, luego de requerir terapia de reemplazo renal,

su función hepática se normalizó y las lesiones cutáneas revirtieron.

En conclusión, a pesar de que las manifestaciones extrahepáticas secundarias a la infección por el VHA son poco frecuentes, estas deben ser conocidas y tomadas en cuenta, siendo en algunos casos necesario realizar procedimientos invasivos para un diagnóstico apropiado, e incluso requerirse trasplante hepático por la falla hepática fulminante subyacente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz-Martínez SG, Díaz-Hernández HA, Suárez-Flores D, et al. Atypical manifestations of hepatitis A virus infection. A. Rev Gastroenterol Mex 2018;83(2):134-43.

2. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(9): a031708.

3. Abutaleb A, Kottilil S. Hepatitis A: Epidemiology, natural history, unusual clinical manifestations, and prevention. Gastroenterol Clin North Am 2020;49(2):191-9.

4. Hadgu FB, Alemu HT. Pleural effusion associated with anicteric hepatitis A virus infection - unusual manifestation of a common disease: a case Report. Pediatric Health Med Ther 2020;11:189-92.

5. Vildózola H. Hepatitis A recurrente. En: Tagle M, Bussalleu A, editores. Hepatología 2015: Escenarios clínicos y controversias. Lima: ALEH, APEH, UPCH, UNMSM; 2012. p. 3-5.

6. De los Ríos S, RE. Hepatitis A. En: Tagle M, Bussalleu A, editores. Avances en Hepatología 2012. Lima: ALEH, APEH, UPCH; 2012. p. 3-9.

7. Pahadiya HR, Lakhotia M, Gandhi R, Choudhary A. Acute kidney injury and disseminated intravascular coagulation complicating hepatitis A. Saudi J Kidney Dis Transpl 2018; 29(4): 1007-9.

8. Choi HK, Song YG, Han SH, Ku NS, Jeong SJ, Baek JH, Kim H, Kim SB, Kim CO, Kim JM, Choi JY. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A. J Clin Virol 2011; 52(3):192-7.

9. Kim SH, Yoon HE, Kim YK, Kim JY, Choi BS, Choi YJ, Kim YO, Kim YS, Bang BK, Yang CW. Acute hepatitis A-associated acute renal failure in adults. Nephron Clin Pract 2008;109(3):c127-32.

10. Tagle M, Barriga JA, Gutiérrez S, Valdez LM, Castle J, et al. Hepatitis viral tipo A recurrente complicada con insuficiencia renal. Rev Gastroenterol Peru 2004;24(1):92-6.

11. Ravi R, Suthar K, Murlidharan P, Lakshmi K, Balan S, Safeer M. Bile cast nephropathy causing acute kidney injury in a patient with nonfulminant acute hepatitis A. Saudi J Kidney Dis Transpl 2018;29(6):1498-501.

12. Bhatt G, Sandhu VS, Mitchell CK. A rare presentation of hepatitis A infection with extrahepatic manifestations. Case Rep Gastrointest Med 2014;286914.

13. Piza Palacios L, Espinoza-Ríos J. Hepatitis A and hepatitis E virus co-infection with right pleural

effusion, ascites and acute acalculous cholecystitis. A case report. Rev Gastroenterol Peru 2020;40(1):77-9.

14. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev 2001;14(1):38-58.

15. Israel S, Fruchtman H, Hakimian D, Ackerman Z. Ascites and gallbladder abnormalities are frequent findings in adults with hepatitis a virus infection. Isr Med Assoc J 2019;21(1):24-8.

16. Arcana R, Frisancho O. Pancreatitis y colecistitis alitiásica agudas asociadas a hepatitis viral A. Rev Gastroenterol Peru 2011;31(2):178-82.

17. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. Ann Intern Med 1998;128:111-4.

18. Hadgu FB, Alemu HT. Pleural effusion associated with anicteric hepatitis A virus infection - unusual manifestation of a common disease: a case report. Pediatric Health Med Ther 2020;11:189-92.

19. Erdem E, Urgancı N, Ceylan Y, Kara N, Ozcelik G, Gulec SG. Hepatitis a with pleural effusion, ascites and acalculous cholecystitis. Iran J Pediatr 2010;20(4):479-82.

20. Baltadzhiev I, Geneva I, Popivanova N. Guillain-Barré syndrome in a child with ongoing viral hepatitis A. Iran J Child Neurol 2018;12(3):133-8.

21. Allen O, Edhi A, Hafeez A, Halalau A. A very rare complication of hepatitis A infection: acute myocarditis-a case report with literature review. Case Rep Med 2018:3625139.

Hepatitis B en adulto inmunotolerante

MILAGROS DÁVALOS MOSCOL ▲

El manejo de la infección crónica por hepatitis B constituye un gran reto para el clínico porque se trata de una enfermedad dinámica cuya presentación clínica puede variar en el tiempo, y lo más difícil es que hasta ahora no se dispone de una curación definitiva. Por ello, es muy importante que el clínico que se enfrenta a este tipo de pacientes esté en capacidad de clasificar el estadio o fase de la enfermedad, a fin de poder tomar decisiones terapéuticas adecuadas. A continuación, se presenta y discute un caso clínico relevante.

CASO CLÍNICO

Mujer 32 años, casada, natural de China, procedente de Lima. Emigró de su país natal a los 8 años. Acude a la consulta de gastroenterología por hallazgo de antígeno de superficie positivo en tamizaje para donación de sangre aproximadamente seis meses antes. Como antecedentes refiere actividad heterosexual y consumo de alcohol ocasional. Niega tabaquismo y el uso de drogas. No refiere síntomas digestivos. Peso: 58.4 kg; talla: 160 cm; IMC: 22.81 kg/m^2. Funciones vitales normales. Examen físico dentro de los límites normales.

Exámenes auxiliares

- AST: 28 UI/mL; ALT 29: UI/mL; fosfatasa alcalina: 95 UI/mL; GGTP: 36 UI/mL; albúmina: 4.7 gr/dL; triglicéridos: 151 mg/dL; colesterol total: 144 mg/dL
- Hb: 14.6 gr%; leucocitos: 5580/mm^3; plaquetas: 194,000/mm^3
- Tiempo de protrombina: 11 segundos
- Marcadores virales: HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBe(-), anti-VHC(-), VIH(-)
- Ecografía abdominal: hepatopatía difusa sugestiva de esteatosis leve. Resto de órganos intraabdominales de características normales.
- Carga viral VHB-DNA: 18,820,000 UI/mL
- Genotipo VHB: C
- Dosaje TSH, T3 y T4: normal
- Test de tolerancia a la glucosa: normal
- AFP: 3.1 ng/mL
- Biopsia hepática: cilindro hepático con diez espacios porta. Los hallazgos son: mínimo infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario portal. No hay ruptura de la membrana limitante. Algunos hepatocitos en forma aislada muestran imagen de vidrio esmerilado. Puntaje según clasificación Ishak:

estadio de fibrosis F0, puntaje de actividad inflamatoria 5/18.

A la paciente se le indica realizar control ambulatorio trimestral, dieta balanceada y evitar el consumo de alcohol, y se le brinda consejo epidemiológico en relación con los contactos. En los siguientes tres años se efectuaron nueve controles. La tabla 1 muestra los resultados de los controles bioquímicos pertinentes.

La paciente acudió en forma regular a sus controles, cumplió las indicaciones de dieta, ejercicio y no consumo de alcohol. Durante el periodo estudiado no recibió terapia antiviral para hepatitis B.

***TABLA 1**. Controles bioquímicos*

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
TGO	28	22	20	25	19	22	20	23	19
TGP	29	25	23	25	20	23	21	25	22
F Alc	95	98	105	88	97	70	92		83
ALB	4.70					4.64			4.93

DISCUSIÓN

El diagnóstico de hepatitis crónica por el VHB se define por la persistencia del antígeno de superficie por más de 6 meses, según lo establecido en todas las guías existentes[1-3]. El caso clínico presentado cumple con ese criterio.

Cabe recordar que esta hepatopatía crónica es de carácter dinámico, razón por la cual el paciente puede pasar de una fase a otra de acuerdo con los niveles de ALT, de VHB-DNA, así como el grado de fibrosis hepática. Estas tres condiciones son predictoras de la evolución en el largo plazo; por eso, son las variables más importantes para decidir iniciar o no terapia.

La historia natural de la hepatitis B ha sido descrita en diversas revisiones. La más práctica, con terminología fácil y gráficamente recordable, fue publicada en el año 2015[4]. Sin embargo, a fin de actualizar la evidencia posterior, en el año 2017 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) publicó la siguiente nomenclatura:

1. Infección crónica por el VHB con antígeno e positivo
2. Hepatitis crónica con antígeno e positivo
3. Infección crónica por el VHB con antígeno e negativo
4. Hepatitis crónica B con antígeno e negativo
5. Fase de HBsAg negativo

Aunque a primera vista podría crearse una confusión, ambas nomenclaturas pueden complementarse para dar una idea más clara de en qué fase de la infección se encuentra cada paciente y, de esta manera, clasificarlo en el estadio correcto para tomar decisiones clínicas adecuadas (figura 1 y tabla 2).

***FIGURA 1**. Historia natural de la hepatitis B: fases de la infección*

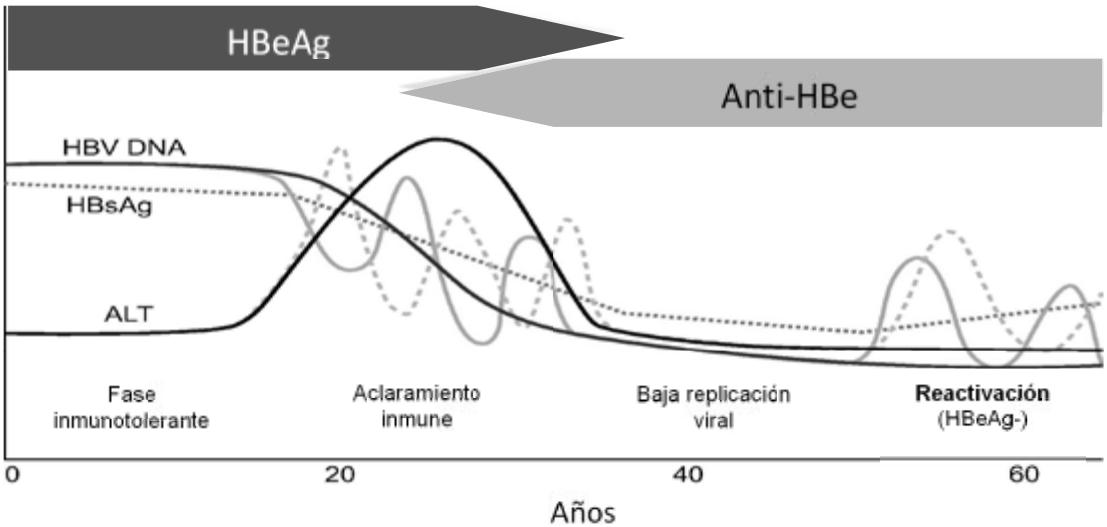


***TABLA 2**. Características de los diferentes parámetros de la hepatitis B según las fases de la infección*

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	Infección crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica	Hepatitis crónica
HBsAg	Alto	Alto / Intermedio	Alto	Intermedio
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
VHB-DNA	$>10^7$ UI/ml	$10^4 - 10^7$ UI/mL	<2000 UI/mL	>2000 UI/mL
ALT	Normal	Elevado	Normal	Elevado
Enfermedad hepática	No / Mínima	Moderada / Severa	Ninguna	
Antigua terminología	Inmunotolerante	HBeAg positivo inmunorreactivo	Portador inactivo	Hepatitis crónica HBeAg negativo

Fuente: EASL Guidelines. J Hepatol 2017.

En el caso que nos ocupa, la paciente se encuentra en fase de inmunotolerancia o fase de infección crónica por el VHB con antígeno e positivo. Por eso se decidió realizar seguimiento periódico, constatándose que en todo el periodo observado se mantuvo en la misma fase. La evidencia epidemiológica sugiere que esta paciente se infectó en su niñez temprana en China, siendo los genotipos B y C los de mayor prevalencia en ese país[5-7]. En el Perú, el genotipo predominante es el F, por lo que es improbable que haya adquirido la infección aquí[5].

En un estudio de seguimiento de pacientes portadores de HBsAg, Fattovich et al. demostraron que la incidencia anual

de cirrosis era de 5.9%, lo que significa que la fibrosis es uno de los marcadores más importantes de riesgo de progresión hacia enfermedad hepática avanzada[8]. En tal sentido, clásicamente la biopsia hepática ha sido el test de referencia para determinar el grado de fibrosis hepática. Sin embargo, hay condiciones que sirven para determinar la certeza de la información que esté brinda, como son el tamaño de la muestra y la zona de donde esté se tomó, y el número de espacios porta. No obstante, si bien el riesgo de complicaciones asociadas a la toma de biopsia es mínimo, éste existe[9]. Por ello, desde hace varios años se ha propuesto utilizar marcadores no invasivos para estimar el grado de fibrosis hepática. El puntaje APRI y el FIB-4 son sistemas de puntuación útiles para casos de fibrosis avanzada[10,11]. Cabe resaltar que, en el caso presentado, el puntaje APRI (0.9149) así como el FIB-4 (0.56) eran bajos, ambos consistentes con fibrosis leve o mínima. Estos puntajes fueron claramente coherentes con el resultado de la biopsia, que reveló ausencia de fibrosis.

La elastografía con vibración transitoria controlada (tecnología VCTE), más conocida como Fibroscan®, es una técnica ultrasonográfica que mide la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado y sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática de forma no invasiva. Esta técnica ha demostrado ser muy útil para determinar el grado de fibrosis de manera más precisa, sobre todo en casos de fibrosis moderada. Los otros sistemas de puntuación tienen alta sensibilidad y especificidad para fibrosis avanzada o cirrosis, pero son menos eficientes para determinar estadios menos avanzados. En tal sentido, diversos estudios han permitido tener rangos en kilopascales (kPa) que permiten definir con más exactitud el grado de fibrosis y tomar decisiones terapéuticas en cada caso particular.[12,13] En un metaanálisis, los valores de corte fueron ≥7.2 k Pa para un estadio de fibrosis F ≥2; 9.4 kPa para un estadio de fibrosis F ≥3; y 12.2 kPa para un estadio de fibrosis F = 4. Dado que este estudio incluyó 27 ensayos clínicos con un total de 4386 pacientes y demostró una especificidad de 0.824 para el estadio F2, 0.866 para el estadio F3 y 0.875 para el estadio F4, los niveles de corte señalados son los que se han adoptado para estadificar la fibrosis por este método. Aunque en el caso que discutimos no se utilizó esta técnica, estimamos que es de gran utilidad para decidir el inicio de terapia o bien considerar la biopsia hepática en casos adecuadamente seleccionados.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), actualmente la enfermedad hepática de mayor prevalencia en el mundo, constituye un problema de salud en el Perú, donde se ha descrito un predominio de sobrepeso de alrededor del 60% y de obesidad del 18%[14,15]. Por ello, es importante tener en cuenta la coexistencia de esta patología con la hepatitis crónica B en el manejo de los pacientes con hepatitis crónica viral. Chan et al. han demostrado en un estudio con biopsia hepática que la presencia de EHNA aumentaba el riesgo de carcinoma hepatocelular hasta en 7.3 veces en pacientes con VHB crónica.[16] Esta es una razón fundamental para aconsejar optimizar el peso corporal, como señala la Guía AASLD para VHB crónica del 2018[1]. Si bien la paciente del caso bajo estudio no registra sobrepeso, en el contexto de inmunotolerancia hay que brindar consejería para que se eviten factores que agreguen daño a la condición de infección

crónica por el VHB.

La gran importancia de estadificar adecuadamente la fase de la enfermedad crónica por el VHB radica en que tiene implicancias terapéuticas. Ya ha sido demostrado y es consenso mundial que la fase de inmunotolerancia no es la ideal para el tratamiento, porque el huésped no cuenta con una respuesta inmune adecuada. Por ese motivo, las indicaciones actuales de tratamiento antiviral se reservan para aquellos pacientes que tienen actividad inflamatoria en la biopsia y/o niveles elevados de transaminasas[1-3,17-20].

El caso presentado es típico de una paciente que se infecta en la niñez temprana, mantiene por un largo tiempo un estado de tolerancia inmune con el virus y cumple con el seguimiento ambulatorio. Además de la determinación de los marcadores virales, la carga viral y el grado de actividad inflamatoria, es fundamental determinar el grado de fibrosis, sea por marcadores no invasivos o por biopsia. En este sentido, la evidencia actual señala que la elastografía controlada por vibración tiene alta especificidad para catalogar el grado de fibrosis para estadios de fibrosis leve o mínima.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Practice Guideline. Hepatology 2018;67(4):1560-99.

2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.

3. Sarin SK, Humar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.

4. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: a review of epidemiology and clinical relevance. World J Hepatol 2015;7(3):289-303.

5. You J, Sriplung H, Chongsuvivatwong V, et al. Profile, spectrum and significance of hepatitis B virus genotypes in chronic HBV-infected patients in Yunnan, China. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2008;7:271-79.

6. Ding X, Mizokami M, Ge X, Orito E, Lino S, Ueda R, Nakanishi M. Different hepatitis B virus genotype distributions among asymptomatic carriers and patients with liver diseases in Nanning, Southern China. Hepatol Res 2002;22:37-44.

7. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. Intervirology 2001;44:43-7.

8. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991;32,294-8.

9. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, et al. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. Gut 2006; 55:569-78.

10. Zhang Z, Wang G, Kang K, et al. The diagnostic accuracy and clinical

utility of three noninvasive models for predicting liver fibrosis in patients with HBV infection. PLoS One 2016;11(4):1-12. e0152757.

11. Deping D, Li H, Liu P, et al. Fibroscan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B. Int J Clin Exp Med 2015;8(11):20876-82.

12. Huang R, Jiang N, Yang R, et al. Fibroscan improves the diagnosis sensitivity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Experimental and therapeutic medicine 2016;11:1673-7.

13. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:458-69.

14. Ministerio de Salud. Un gordo problema: sobrepeso y obesidad en el Perú. Lima: Ministerio de Salud; 2012. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1830.pdf

15. Villena Chávez J. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el Perú. Rev Peru Ginecol Obstet 2017;63(4):593-8.

16. Chan AW, Wong GL, Chan HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2017;32(3):667-76.

17. Kim G-A, Lim Y-S, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. Gut 2014;63:1325-32.

18. Seto W-K, Cheung K-S, Wong DK-H, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleoside analogue therapy: surface antigen kinetics, outcomes, and durability. J Gastroenterol 2016;51:487-95.

19. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:284-306.

20. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, et al. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV monoinfected patients. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:16-34.

Hepatitis B en paciente inmunosuprimido por quimioterapia

PEDRO MONTES TEVES ▲, KRISS DEL ROCÍO RODRÍGUEZ ROMERO ▲,
JULIO SANTIAGO MARCELO ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 55 años, casado, procedente de Ica, con episodio de ictericia a los 28 años que no llegó a ser estudiado; niega antecedentes quirúrgicos y transfusiones. No refiere eventos previos de ascitis, hematemesis, melena ni trastorno del sensorio.

Acude a servicio de oncología con diagnóstico de linfoma no Hodgkin para evaluación e inicio de tratamiento. Sus análisis muestran un perfil hepático normal, con transaminasas TGO y TGP de 30 U/L y 35 U/L, respectivamente. El perfil serológico fue negativo para el antígeno de superficie VHB (HBsAg) y positivo para el anticuerpo contra el core VHB (anti-HBc). Los estudios de ecografía y tomografía abdominales no revelaron alteraciones en el hígado.

Dado que el paciente sería tratado con Rituximab, se decide iniciar profilaxis con Tenofovir 300 mg/día. Las pruebas hepáticas se mantuvieron en rangos normales durante todo el tratamiento. El paciente completó 6 cursos de R-CHOP. Posteriormente, no acudió a los controles y descontinuó la profilaxis, y después de 3 meses acude a emergencia con un cuadro clínico caracterizado por ictericia, coluria y astenia. Al examen físico se evidenció ictericia en piel y escleras como único hallazgo. Las pruebas de laboratorio mostraron BT: 6 mg/dl; TGP: 1200 UI/L; TGO: 950 UI/L; GGTP: 230 UI/L; INR: 1.2. Se solicita serología IgM VHA(-), HBsAg(+), anti-HBc(+), anti VHC(-). La ecografía abdominal muestra hepatomegalia leve. No hay patología biliar.

¿Qué situación clínica plantea el caso y qué factores llevaron a su desarrollo?

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se considera un problema de salud pública a nivel mundial y es una de las causas principales de enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma. Se estima que en el mundo existen 350 a 400 millones de personas infectadas crónicamente con el VHB, lo que equivale al 3.5% de la población del planeta[1].

La reactivación de la infección por el

VHB ha emergido como una entidad clínica importante en las últimas décadas, asociada al uso cada vez mayor de medicamentos inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades oncológicas así como de otras especialidades médicas. La reactivación de la hepatitis B siempre debe ser considerada como una posibilidad en aquellos pacientes que iniciarán terapia inmunosupresora temporal o permanente.

La reactivación no es frecuente, pero cuando ocurre lo es más en los pacientes con antígeno de superficie presente que en los que solo tienen anti-core positivo, siendo este riesgo entre 5 a 8 veces mayor[2]. La reactivación del VHB va seguida de un brote de hepatitis que se presenta varias semanas después con un aumento de transaminasas y, en ocasiones, ictericia[2,3].

La reactivación del VHB se puede asociar a una morbimortalidad significativa tanto por la infección por el VHB en sí misma —dado que un porcentaje de pacientes puede desarrollar hepatitis clínica, fallo hepático e incluso morir— como por la enfermedad de base, pues la reactivación del VHB lleva a la interrupción de la terapia inmunosupresora o el uso de dosis subóptimas de inmunosupresión[4,5].

Si bien el fenómeno de la reactivación de la infección por el VHB ha sido reconocido desde hace varios años, la aplicación del despistaje y profilaxis en la población de riesgo no ha logrado aún constituirse en una práctica universal. Diversos estudios han mostrado bajas tasas de tamizaje del VHB en pacientes sometidos a quimioterapia (entre 14-20%)[3]. Un estudio realizado en España encontró que 26% de especialistas desconocía las recomendaciones y guías de tratamiento de reactivación del VHB, mientras que 37% afirmaba que nunca o solo a veces indagaba sobre la presencia de factores de riesgo del VHB[6]. Otro estudio en los EE. UU. mostró que se solicitó determinar el antígeno de superficie previo al inicio del tratamiento solo al 53% de pacientes que recibían terapia con anti-CD-20 (fármacos con el mayor riesgo de reactivación)[7].

DEFINICIÓN DE REACTIVACIÓN DEL VHB

La reactivación de la infección por el VHB no tiene una definición uniforme. Sin embargo, se consideran dos escenarios con base en el perfil virológico basal:

1. Reactivación en pacientes con antígeno de superficie (+) con o sin carga viral detectable, en los cuales se definirá por un incremento en la carga viral VHB y/o la aparición de carga viral detectable.
2. Reactivación en pacientes con antígeno de superficie (-) / anti-core (+) con carga viral indetectable, en los cuales se definirá como la reaparición del antígeno de superficie (serorreversión) y/o la aparición de carga viral VHB detectable.

Algunas sociedades científicas, como la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[8] y la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)[9], han desarrollado definiciones más formales (tabla 1).

***TABLA 1**. Definiciones de reactivación de infección por el VHB y brote de hepatitis*

	AASLD 2018	APASL 2016
Reactivación de infección por el VHB	**Infección crónica** (HBSAG +) • Incremento DNA-VHB ≥2 log10 UI/ml con respecto al basal, o • DNA-VHB ≥3 log10 UI/ml, con nivel indetectable inicialmente, o • DNA-VHB ≥4 log10 UI/ml, si no hay basal disponible **Infección resuelta** (HBsAg -, anti-HBc +, anti-HBs +/-) • Presencia de DNA-VHB, o • Seroreversión del HBsAg (reaparición de antígeno de superficie VHB)	• Incremento DNA-VHB ≥2 log10 UI/ml con respecto al basal, o • Nueva aparición de DNA-VHB a un nivel ≥100 UI/ml, con nivel indetectable inicialmente, o • DNA-VHB ≥20,000 UI/ml si no hay basal disponible
Brote de hepatitis	Incremento de ALT ≥3 veces el valor basal y >100 UI/ml	Elevaciones intermitentes de niveles de transaminasas a >5 veces el LSN y >2 veces el valor basal

MECANISMO DE LA REACTIVACIÓN

El VHB es un virus DNA hepatotropo que ingresa al citoplasma de los hepatocitos usando el cotransportador sodio-taurocolato. Posteriormente, el contenido de DNA viral ingresa al núcleo, donde el genoma se transforma en una forma circular covalente cerrada (DNAccc). Este DNAccc constituye el molde para la formación de nuevos virus mediante la transcripción de los diferentes ARNm virales y va a persistir en los hepatocitos incluso después de la "resolución" de la infección, es decir, la desaparición del antígeno de superficie en sangre.[4]

La hepatitis B solo tiene cura funcional, no virológica. Esto significa que cuando el virus infecta el hepatocito se integra al núcleo formando el DNAccc, el cual puede persistir de forma indefinida en el hígado. Por esta razón, un paciente con anti-HBc presente y sin HBsAg puede experimentar una reactivación del VHB en un escenario de inmunosupresión.[4,5]

Ante la presencia del virus de la hepatitis B en el hepatocito, los receptores tipo Toll (Toll-Like receptors) reconocen el ADN viral y se activan, induciendo la producción de citoquinas, en su mayoría IFN Γ/β. Esto permitirá que se recluten linfocitos T citotóxicos o células natural killer (NK), cuya función será destruir a los hepatocitos infectados y generar IFN-γ, que cumplirá un papel inmunosupresor para evitar la replicación del virus.[10]

En un contexto de inmunosupresión esta respuesta inmunitaria no se produce, por lo cual el virus se replica e infecta a más hepatocitos. Contrariamente, cuando se suspende la inmunosupresión, hay una gran respuesta inmunitaria que se traduce en inflamación y necrosis de los hepatocitos infectados. Esto tiene particular importancia para entender por qué la reactivación del VHB se puede producir una vez que el paciente suspende la terapia inmunosupresora.

La reactivación del VHB consta de tres fases[4,11]:

En la primera fase existe una inmunosupresión que permite un aumento en los niveles o reaparición del DNA del VHB con o sin serorreversión del HBsAg. Esta fase es asintomática y generalmente no produce elevación de TGP.

En la segunda fase se restablece la función del sistema inmune, lo que se traduce en disminución de los niveles de DNA-VHB con una reacción inflamatoria y necrosis de hepatocitos que trae como consecuencia la elevación de TGP, con o sin síntomas de hepatitis aguda. En ocasiones, estos pacientes pueden progresar a insuficiencia hepática y morir. Esta fase se puede presentar entre las sesiones de quimioterapia o al finalizarla.

En la tercera fase el proceso inflamatorio se resuelve de forma espontánea por el uso de terapia antiviral o la suspensión de la terapia inmunosupresora.

El momento de inicio de la reactivación es variable, dependiendo del estado del hospedero, de enfermedades subyacentes y el tipo de terapia empleada. Puede ocurrir tan temprano como en las primeras dos semanas de inicio de la quimioterapia o hasta más de un año después de la suspensión de la inmunosupresión[4].

FACTORES DE RIESGO PARA LA REACTIVACIÓN DEL VHB

El riesgo de reactivación del VHB depende de: a) factores asociados al huésped; b) factores relacionados con el virus; y c) factores relacionados con el tipo de tratamiento[4,12], como se verá a continuación:

a) Factores del huésped

Edad avanzada, sexo masculino, presencia de cirrosis y tipo de enfermedad que requiere inmunosupresión. En un estudio prospectivo que evaluó los factores de riesgo de reactivación, en 78 pacientes con HBsAg(+) se evidenció que el 29% de varones presentó reactivación comparado con el 10% de mujeres[13]. Con respecto a la afección que requiere tratamiento inmunosupresor, el linfoma es la enfermedad con la que más frecuentemente se reportan casos de reactivación, pero se desconoce si por sí misma incrementa dicho riesgo o si está asociado a la intensidad de quimioterapia que requiere[3], pudiendo estar relacionado con la alta prevalencia de infección por el VHB en pacientes con linfoma. Por ejemplo, un estudio retrospectivo halló hasta 20% de prevalencia[14]. Se ha descrito que, además del linfoma, el mieloma múltiple y la leucemia linfoide aguda son factores de riesgo independientes para la reactivación del VHB.

b) Factores virológicos

Se evidencia mayor riesgo de reactivación con la presencia del HBeAg y mayor nivel sérico del DNA del VHB. La presentación

de títulos de anti-HBs >100 IU/ml se ha asociado a bajas tasas de reactivación en pacientes con linfomas tratados con Rituximab. Algunos estudios sugieren que la presencia del genotipo no A puede predisponer a reactivación[5,12].

c) Grado y tipo de inmunosupresores

El riesgo de reactivación está en relación con la intensidad de la inmunosupresión inducida por el fármaco. El grado de riesgo se puede clasificar en: riesgo alto (cuando el riesgo de reactivación es >10%); riesgo moderado (riesgo entre 1-10%); y riesgo bajo (<1%) según el tipo de terapia inmunosupresora estratificada de acuerdo con el estatus serológico HBsAg(+) o HBsAg(-) / anti-HBc(+)[4,12]. Esto se muestra con mayor detalle en la tabla 2.

- Terapias con efecto inmunosupresor

Anticuerpos monoclonales anti-CD20. Rituximab y Ofatumumab, empleados en el tratamiento de linfomas y leucemia linfocítica crónica, están relacionados con un alto riesgo de reactivación en pacientes HBsAg(+) como en HBsAg(-) / anti-HBc(+). Además, incrementan el riesgo de falla hepática y mortalidad por la reactivación del VHB[15]. Se ha descrito que Rituximab eleva hasta en 5 veces el riesgo de reactivación[16].

Derivados de las antraciclinas. Doxorrubicina, Epirubicina y Daunorubicina, utilizados en los tratamientos del carcinoma hepatocelular, linfoma y leucemia mieloide aguda, están asociados a un alto riesgo de reactivación en pacientes con HBsAg(+), pero un riesgo moderado en pacientes con HBsAg(-) / anti-HBc(+).[4,12]

Corticoides. La administración de Prednisona a altas dosis (≥20 mg/día oral) en pacientes HBsAg(+) y HBsAg(-) / anti-HBc(+) y a dosis medias (10-20 mg/día oral) en HBsAg(+) por 4 semanas o más presenta riesgo alto de reactivación; en cambio, riesgo medio a dosis medias (10-20 mg/día oral) en HBsAg(-) / anti-HBc(+) o a dosis bajas (10 mg/día oral) por 4 semanas en pacientes HBsAg(+). El riesgo de reactivación es bajo en la administración de corticoides intraarticulares o a dosis de Prednisona <10 mg/día oral[4,12].

Inhibidores del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α). En pacientes con HBsAg(+) que utilizan Infliximab, Adalimumab y Certolizumab se ha descrito riesgos de reactivación del 0-40%, mientras que en pacientes HBsAg(-) / anti-HBc(+) el riesgo de reactivación es del 0-5%[17].

Inhibidores de las citoquinas. Abatacept y Ustekinumab, empleados en patologías dermatológicas o reumatológicas, han sido asociados con un riesgo de reactivación del 1-10%. No hay reportes de reactivación con Natalizumab y Vedolizumab, por eso se consideran con riesgo similar a los anteriores.[18]

Inhibidores de la tirosina quinasa. Imatinib y Nilotinib, indicados para la leucemia mieloide crónica y los tumores gastrointestinales estromales, se consideran de riesgo moderado tanto para los pacientes HBsAg(+) como HBsAg(-) / anti-HBc(+).[18]

Agentes inmunosupresores. Azatioprina, 6-Mercaptopurina y Metotrexate presentan riesgo bajo de reactivación.[9]

***TABLA 2**. Riesgo de reactivación del VHB de acuerdo con el régimen inmunosupresor*

	Antígeno de superficie (+)	**Antígeno de superficie (-) / anti-core (+)**
Riesgo alto >10%	• Agentes depletores de células B (Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Obinituzumab) • Derivados antraciclinas (Doxorubicina, Epiribucina) • Corticoides a dosis altas (>20 mg/d) y dosis moderadas (10-20 mg/d) por ≥ 4 semanas • Inhibidores potentes TNF-alfa (Infliximab, Golimumab, Certolizumab, Adalimumab) • Terapia local para HCC, incluyendo TACE	• Agentes depletores de células B (Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Obinituzumab)
Riesgo moderado 1-10%	• Quimioterapia sistémica • Inhibidores menos potentes TNF-alfa (Etanercept) • Inhibidores de citoquinas o integrinas (Abatacept, Ustekinumab, Natalizumab, Vedolizumab) • Inhibidores de inmunofilina • (Ciclosporina) • Inhibidores tirosin kinasa (Imatinib, Nilotinib) • Inhibidores proteosoma (Bortezomib) • Inhibidores de la histona deacetilasa (Rodimepsina, Vorinostat, Panobinostat) • Dosis bajas de corticoides (<10 mg Prednisona) ≥4 semanas	• Derivados antraciclinas (Doxorubicina, Epiribucina) • Corticoides a dosis altas (>20 mg/d) y dosis moderada (10-20 mg/d) por ≥4 semanas • Inhibidores TNF-alfa (Infliximab, Golimumab, Certolizumab, Adalimumab, Etanercept) • Inhibidores deiInmunofilina (Ciclosporina) • Inhibidores tirosin kinasa (Imatinib, Nilotinib) • Inhibidores proteosoma (Bortezomib) • Inhibidores de la histona deacetilasa (Rodimepsina, Vorinostat, Panobinostat) • Quimioterapia sistémica, incluido HCC
Riesgo bajo <1%	• Agentes inmunosupresores tradicionales (Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate) • Corticoides intra-articulares • Dosis bajas de corticoides por <1 semana	• Agentes inmunosupresores tradicionales (Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate) • Corticoides intra-articulares • Dosis bajas de corticoides por <1 semana • Dosis bajas de corticoides (<10 mg Prednisona) ≥4 semanas

¿A QUIÉNES REALIZAR EL DESPISTAJE?

La recomendación actual de las guías internacionales es solicitar la determinación del HBsAg y anti-HBc[2,8,9,19] a todo paciente que va a ser sometido a quimioterapia, terapia inmunosupresora o terapia biológica. Sin embargo, algunas recomiendan solo realizar despistaje a aquellos con riesgo de reactivación del VHB. En sus recomendaciones, la European Association for the Study of the Liver (EASL) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sugieren

realizar adicionalmente la determinación del anti-HBs[20,21]. En caso de que el HBsAg y el anti-HBc sean positivos, se debe solicitar DNA-VHB[20].

En el Perú, la norma técnica del Ministerio de Salud indica que debe evaluarse la presencia de hepatitis B en todo paciente que va a recibir terapia inmunosupresora [22].

PROFILAXIS DE REACTIVACIÓN DEL VHB

Los pacientes con evidencia actual o pasada de infección por el VHB deben ser referidos al especialista para una adecuada valoración del inicio de la terapia profiláctica de acuerdo con sus factores de riesgo de reactivación.

En la mayor parte de sociedades científicas existe consenso sobre iniciar profilaxis antiviral[5] en los pacientes con antígeno de superficie positivo con quienes se está planeando empezar terapia inmunosupresora. Sin embargo, la American Gastroenterological Association (AGA) considera que los pacientes con antígeno de superficie positivo que van a recibir fármacos asociados a bajo riesgo de reactivación, no tienen indicación de profilaxis. Esto tiene especial sentido en el caso de aquellos que van a recibir corticoides intraarticulares o corticoides por un periodo de tiempo muy corto[2,5] (tabla 3).

En lo que respecta a los pacientes con HBsAg negativo y anti-core positivo, las recomendaciones de las sociedades científicas varían. La EASL aconseja solicitar la carga viral DNA-VHB, y en caso de que resulte positiva, manejarlo como paciente con antígeno de superficie positivo[20]. Si el paciente presenta HBsAg(-), anti-HBc(+) y DNA-VHB negativo, el inicio de la profilaxis se debe considerar de acuerdo con el riesgo de reactivación dependiendo del tratamiento inmunosupresor planeado, estando indicado en los pacientes con riesgo alto; en aquellos pacientes con riesgo moderado y bajo se debe considerar el monitoreo con determinación del HBsAg cada 1 o 3 meses. En estos casos se realiza una terapia anticipada; es decir, se inicia la terapia antiviral si se evidencia la reaparición del DNA-VHB y/o HBsAg, dado que estos fenómenos preceden a la aparición del brote de hepatitis. Es importante mencionar que en aquellos pacientes con riesgo moderado con los que no se pueda asegurar un seguimiento adecuado, debe considerarse iniciar la terapia profiláctica[20].

Anteriormente se recomendaba el uso de Lamivudina por asociarse a una reducción del riesgo de reactivación del VHB, fallo hepático agudo o mortalidad en pacientes que recibieron quimioterapia. Sin embargo, dada su baja barrera genética y alto riesgo de desarrollo de resistencia antiviral con el uso prolongado, se desaconseja su utilización[19].

Actualmente, los fármacos de elección para realizar la profilaxis son Entecavir y Tenofovir (difumarato o alafenamida) porque presentan mayor potencia y barrera genética. Algunos estudios han comparado Entecavir con Lamivudina en el escenario de neoplasia hematológica y tumores sólidos, mostrando una reducción del riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de Entecavir[23]. Dos metaanálisis recientes han evidenciado que tanto Tenofovir como Entecavir son las terapias más efectivas para la profilaxis de reactivación del VHB[24,25].
La inmunización contra el VHB está indicada para aquellos pacientes que en su evaluación inicial presenten antígeno de superficie VHB y anti-core total negativos.

Duración y monitoreo de la terapia profiláctica

El tratamiento profiláctico antiviral debe iniciarse preferentemente 2 o 3 semanas antes del tratamiento inmunosupresor o la quimioterapia, mantenerlo durante el tratamiento y continuarlo un mínimo de 12 meses (18 meses para los regímenes basados en Rituximab o anticuerpos anti-CD20) después del cese del tratamiento inmunosupresor.[20] En los pacientes con una enfermedad subyacente que genere inmunosupresión, la profilaxis anti-VHB puede ser descontinuada solo si la enfermedad subyacente está en remisión.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática y carga viral del VHB cada 3-6 meses durante el periodo de profilaxis[12,20]. El monitoreo debe continuar por lo menos durante un año una vez suspendidos los análogos nucleós(t)idos, pues se ha observado que una gran proporción de casos de reactivación ocurren una vez que se interrumpe la profilaxis.[20]

ESCENARIOS CLÍNICOS DE REACTIVACIÓN DEL VHB

Enfermedades hematológicas y tumores sólidos

El riesgo de reactivación de la infección por el VHB en estas patologías es muy alto, lo que está relacionado con el estado de inmunosupresión de la patología de fondo, así como con la intensidad de la inmunosupresión de la terapia farmacológica administrada (usualmente corticoides a altas dosis o terapias depletoras de células B)[26].

En pacientes HBsAg(+) el riesgo de reactivación es muy alto. Este riesgo es significativo también para los pacientes con anti-HBc(+) / HBsAg(-). Por eso está indicada la profilaxis antiviral en ambas situaciones.

En los pacientes con tumores sólidos que van a recibir quimioterapia, el riesgo está en relación con el régimen empleado. El mayor riesgo se ha observado en aquellos que reciben regímenes que contienen derivados de antraciclina (Doxorrubicina, Epirubicina) y/o terapia con corticoides a altas dosis (>20 mg) o de manera crónica (>4 semanas)[26,27].

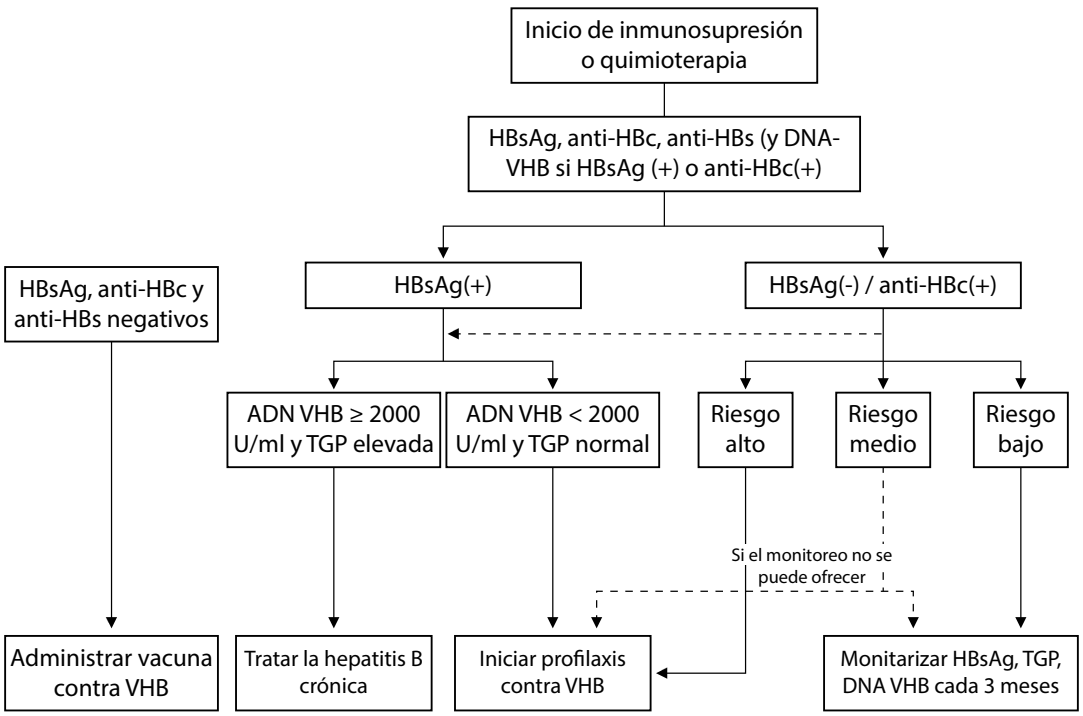
Trasplante de órganos y tejidos

La reactivación del VHB es común en los pacientes a quienes se les realiza trasplante de células madre hematopoyéticas, en particular el trasplante alogénico, tanto en aquellos con HBsAg(+) como aquellos HBsAg(-) / anti-HBc(+). Por lo tanto, la profilaxis de reactivación del VHB está indicada en ambos escenarios[8,20].

La profilaxis antiviral con análogos núcleos(t)idos es recomendada en todos los pacientes con antígeno de superficie positivos que reciben trasplante de órgano no hepático debido a la inmunosupresión permanente[8,20]. En el caso de los receptores de trasplante renal se ha descrito una incidencia de reactivación del VHB de 50-90% en HBsAg(+) y de 0.9-5% en HBsAg(-) / anti-HBc(+)[27].

En el escenario de trasplante hepático, la recurrencia de la infección por el VHB era casi universal si no se realiza profilaxis. Por eso se recomienda que todos los pacientes HBsAg (+) sean tratados con

***GRÁFICO 1**. Algoritmo de manejo de profilaxis de reactivación del VHB.*



**Adaptado de referencias 2 y 5.*

***TABLA 3**. Recomendaciones de sociedades científicas sobre indicación de terapia profiláctica antiviral*

Sociedad	**Pacientes elegibles para terapia antiviral profiláctica**
AASLD[8]	Todos los pacientes HBsAg(+) al inicio de la terapia inmunosupresora o quimioterapia
AGA[2]	Todos los pacientes HBsAg(+) y HBsAg(-) / anti-HBc(+) que van a recibir terapia inmunosupresora asociada a alto y moderado riesgo de reactivación
EASL[13]	Todos los pacientes HBsAg(+) que van a recibir terapia inmunosupresora o quimioterapia; todos los pacientes HBsAg(-) / anti-HBc(+) quienes están en alto riesgo de reactivación
APASL[9]	Todos los pacientes HBsAg(+) que van a recibir terapia citotóxica o inmunosupresora; todos los pacientes HBsAg(-) / anti-HBc(+) con carga viral VHB detectable
ASCO*[12]	Todos los pacientes HBsAg(+) que van a recibir terapia inmunosupresora; todos los pacientes HBsAg(-) / anti-HBc(+) que van a ir a terapia inmunosupresora de alto riesgo (anti-CD 20 y trasplante células madre)

**ASCO: American Society of Clinical Oncology*

análogos núcleos(t)idos mientras esperan el trasplante hepático, con la finalidad de conseguir una viremia indetectable[8,20]. La profilaxis con análogos nucleós(t)idos en combinación con la inmunoglobulina hiperinmune VHB (HBIG) reduce el riesgo de infección del injerto[20].

Enfermedades reumatológicas / Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La incidencia de reactivación del VHB en enfermedades reumatológicas, particularmente en artritis reumatoide, ha sido estimada en 12% en los pacientes HBsAg(+) y en 3-5% en aquellos HBsAg(-) / anti-HBc (+)[27].

En el caso de EII, la frecuencia de reactivación se ha descrito en 0.6-36 % para HBsAg (+) y en 1.6 a 42 % en HBsAg(-) / anti-HBc(+)[27].

En los pacientes con enfermedades reumatológicas o EII que reciben terapias biológicas se ha identificado alto riesgo de reactivación en aquellos con HBsAg(+) o carga viral detectable, por lo tanto se recomienda la administración de terapia profiláctica. De igual manera, los pacientes con dichas patologías que reciben corticoides en dosis moderadas-altas (> 10 mg Prednisona al día) o por tiempo prolongado (>4 semanas) se consideran también en alto riesgo de reactivación y requieren profilaxis[21].

Para los pacientes anti-HBc(+) tratados con terapia biológica (anti-TNF) u otros agentes biológicos, se sugiere un manejo individualizado. En la mayoría de casos se puede optar por el monitoreo, y en aquellos en los cuales se emplee más de un agente inmunosupresor con riesgo moderado o desconocido, se podría considerar la terapia profiláctica, así como cuando es posible prever que no va a haber un adecuado cumplimiento del seguimiento de parte del paciente.

Pacientes coinfectados con VHB/VHC en tratamiento con ADD

Se ha descrito casos de reactivación del VHB en pacientes con hepatitis crónica por el VHC tratados con antivirales de acción directa (AAD), principalmente en pacientes con HBsAg(+)[28].

Hoy en día hay diferencias en cuanto a la profilaxis en este contexto. EASL recomienda iniciar el tratamiento profiláctico en pacientes con antígeno de superficie positivo previo al inicio de la terapia con AAD, y continuarla por 12 semanas una vez finalizado el tratamiento. En los pacientes con HBsAg(-) / anti-HBc(+), se aconseja el monitoreo de transaminasas[20]. AASLD plantea el monitoreo en pacientes con HBsAg(+), con monitoreo de la carga viral DNA-VHB en aquellos que no cumplen los criterios de tratamiento para la infección por el VHB[8].

Recientemente, la APASL ha elaborado una guía al respecto, donde recomienda que en los pacientes coinfectados con HBsAg(+) o DNA-VHB detectable y antecedente de fibrosis avanzada, cirrosis hepática o hepatocarcinoma, debe considerarse iniciar el tratamiento con análogos nucleós(t)idos; en el resto de los casos se recomendaría monitoreo[29].

DISCUSIÓN

En el caso que nos ocupa, el paciente acude a evaluación por oncología para iniciar tratamiento debido a un linfoma no Hodgkin.

Todo paciente que va a recibir quimioterapia o terapia inmunosupresora debe contar con serología para VHB: HBsAg, anti-HBc total y anti-HBsAg, con la finalidad de detectar una infección crónica o una infección pasada que conlleve riesgo de reactivación.

Nuestro paciente presenta HBsAg negativo y anti-HBc total positivo, lo que guarda relación con una infección pasada. Debido a su enfermedad de fondo, la que contempla el uso de quimioterapia más Rituximab, se debe valorar el riesgo de reactivación del VHB. Como se discutió previamente, Rituximab es uno de los fármacos asociado a mayor probabilidad de reactivación de VHB en pacientes con historia de infección actual o pasada. Considerando esta situación, el paciente presentaba un riesgo alto de reactivación (>10%).

En los pacientes con indicación de profilaxis, esta debe iniciarse con Entecavir o Tenofovir y continuarse como mínimo hasta los 12 meses posteriores al término del tratamiento con Rituximab, e incluso se sugiere mantener el monitoreo por 12 meses más tras la suspensión de la profilaxis. En el caso presentado, el paciente no acudió a sus controles y suspendió la profilaxis antes del periodo recomendado, lo que condujo la reactivación de la infección por el VHB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18035.

2. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148(1):221-44.

3. Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. World J Gastroenterol 2016;22(28):6484-500.

4. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. Gastroenterology 2017;152:1297-309

5. Koffas A, Dolman GE, Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. Clin Med (Lond) 2018;18(3):212-18.

6. García-Bengoechea M, Hernández-López C, Crespo J, Gea F; en representación del grupo HEBRA. Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA [Screening practices for hepatitis B virus prior to viral reactivation risk therapies among different medical specialties. HEBRA Project]. Med Clin (Barc) 2012;139(11):498-501.

7. Hunt CM, Beste LA, Lowy E, et al. Veterans health administration hepatitis B testing and treatment with anti-CD20 antibody administration. World J Gastroenterol 2016;22(19):4732-40-

8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et

al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67(4):1560-99.

9. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10(1):1-98.

10. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. Virol J 2014;11:22.

11. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11(4):209-19.

12. Morillas RM, López Sisamón D. Reactivación de la hepatitis B asociada a agentes inmunodepresores y a quimioterapia. Historia natural, factores de riesgo y recomendaciones para prevenirla. Med Clin (Barc) 2019;152(3):107-14.

13. 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: 299-307.

14. Law MF, et al. The impact of hepatitis B virus (HBV) infection on clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Cancer Care 2015;24(1):117-24.

15. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. J Viral Hepat 2015;22:842-9.

16. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, Dai MS, Chiu BC, Fintel B, Cheng Y, Chuang SS, Lee MY, Chen TY, Lin SF, Kuo CY. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: metaanalysis and examination of FDA safety reports. Ann Oncol 2011; 22: 1170-80.

17. Pérez-Álvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore) 2011;90:359-71.

18. Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, et al. Screening and prophylaxis to prevent hepatitis B reactivation: other populations and newer agents. Clin Liver Dis 2019;23(3):521-34.

19. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. J Clin Oncol 2015;33(19):2212-20.

20. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67(2):370-98.

21. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR

Recomm Rep 2008;57(RR-8):1-20.

22. Ministerio de Salud- Norma técnica de salud para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis viral B en el Perú. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/263308/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N__1330-2018-MINSA.

23. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs Lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312(23):2521-30.

24. Yu S, Luo H, Pan M, et al. Comparison of Entecavir and Lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. Int J Clin Pharm 2016;38(5):1035-43.

25. Zhang MY, Zhu GQ, Zheng JN, et al. Nucleos(t)ide analogues for preventing HBV reactivation in immunosuppressed patients with hematological malignancies: a network meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15(5):503-513.

26. Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, et al. Screening and prophylaxis to prevent hepatitis B reactivation: patients with hematological and solid tumor malignancies. Clin Liver Dis 2019;23(3):511-19.

27. Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy. J Infect Dis. 2017;216(suppl 8):S778-S784.

28. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3(3):172-80.

29. Kanda T, Lau GKK, Wei L, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation. Hepatol Int 2019;13(6):649-61.

Hepatitis B en gestante de último trimestre

PEDRO MARTIN PADILLA MACHACA ▲

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años embarazada, profesora de educación primaria, procedente de Abancay, acude a consulta por presencia de HBsAg(+) en su evaluación prenatal. No reporta eventos previos de salud importantes. Antecedentes familiares: padre agricultor fallecido por cáncer de hígado a los 50 años; madre y hermanos aparentemente sanos.

Hallazgos del examen físico: discreta palidez y un útero grávido. No presenta ictericia, tampoco hepatoesplenomegalia, estigmas de enfermedad hepática crónica ni edemas. Exámenes de laboratorio: leucocitos: 4950/mm^3; Hb: 10.5 g/dL; plaquetas: 222,000/mm^3; AST: 19 UI/L; ALT: 25 UI/L; FA: 287 UI/L; GGTP: 65 UI/L; HBsAg(+); HBeAg(-); anti-HBeAg(+); carga viral VHB: 102,000 UI/mL; HBsAg cuantitativo: 12,345 UI/mL; VIH(-). Ecografía de abdomen: parénquima hepático homogéneo, superficie lisa, bordes afilados, vesícula biliar sin alteraciones, no hay presencia de cálculos; el resto de órganos dentro de límites normales. Ecografía pélvica: útero grávido con presencia de producto viable de 28 semanas de gestación calculada por biometría fetal.

Evaluado el caso, debemos responder las siguientes preguntas:

1. ¿Es aconsejable la cesárea o el parto vaginal?
2. ¿La gestante tiene hepatitis crónica y/o daño hepático?
3. ¿Cuál es el esquema de profilaxis para evitar la transmisión del VHB al recién nacido?
4. ¿La madre debe recibir terapia con agentes antivirales durante la gestación?
5. ¿Cuál debe ser el esquema de vigilancia de la madre y del niño?

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a nivel mundial: se estima que más de dos billones de personas han tenido en algún momento de sus vidas contacto con el virus B. Según los cálculos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1], la hepatitis B afectó a 257 millones de personas, de las cuales 65 millones fueron

mujeres en edad fértil, causando 1.34 millones de muertes, cifra comparable a las muertes producidas por la TBC y mayor a las producidas por el VIH.

El Perú está ubicado en una zona de endemicidad intermedia para el VHB. Sin embargo, debido a su gran diversidad geográfica y cultural, la prevalencia varía según la distribución geográfica de sus poblaciones. Así, hay áreas hiperendémicas, como la cuenca del Amazonas y algunas zonas de los Andes (incluido Abancay, capital del departamento de Apurímac), mientras que Lima y varias zonas de la costa peruana se han convertido en zonas de endemicidad intermedia debido al gran fenómeno migratorio de la década de los años 80 y posteriores.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB Y TRANSMISIÓN PERINATAL

La prevalencia mundial del VHB es del 3.6% (HBsAg+), y es más alta en África (8.8%) y el Pacífico occidental (5.2%). Más del 75% de las personas infectadas se encuentran en la zona de Asia Pacífico, siendo la transmisión perinatal más frecuente en Asia que en África[3]. Al año 2016, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en América Latina y el Caribe vivían 2.1 millones de personas con infección crónica por el VHB, con una prevalencia de 0.28 y 0.33% respectivamente. Asimismo, se registraron 88,000 casos nuevos de infección aguda por el VHB y 10,000 casos nuevos de infección crónica[1].

La transmisión perinatal es muy elevada en las áreas hiperendémicas y es responsable del 56% de los nuevos casos de infección en neonatos nacidos de madres HBsAg(+). Las tasas de transmisión perinatal varían dependiendo del estatus del HBeAg: la transmisión es del 70-90% cuando la madre tiene HBeAg(+), frente a 10-40% cuando la gestante tiene HBeAg(-)[4]. En América, las áreas con poblaciones indígenas son las más afectadas (33 millones de personas con 385 grupos étnicos) y tienen tasas de endemicidad de intermedia a alta: Bolivia, Brasil, Ecuador, Guyana, Guayana Francesa, Perú, Surinam y Venezuela[5].

POLÍTICAS PARA PREVENIR LA TRANSMISIÓN PERINATAL DE LA HEPATITIS B

Según la OPS, entre los años 1997 al 2000 casi todos los países de las Américas contaban con alguna política de vacunación contra la hepatitis B en menores de 1 año[6,7]. En el 2015, los 52 países miembros habían incluido la vacuna contra el VHB en sus esquemas de vacunación, 22 tenían una política de vacunación universal, 14 administraban una dosis de vacuna contra el VHB a las madres con HBsAg(+) y 18, además de la vacuna, aplicaban gammaglobulina hiperinmune contra la hepatitis B (HBIG) a los recién nacidos de madres con HBsAg(+)[8]. Veinticuatro países de la región contaban con financiamiento público para el tratamiento con agentes antivirales contra el VHB[1].

Actualmente se ha ampliado el esquema de vacunación a personas mayores y grupos de alto riesgo en Argentina, Brasil, Cuba, EE. UU., Perú y Uruguay. La vacunación de las poblaciones

indígenas varía entre países, siendo la prevalencia del VHB en estos grupos inaceptablemente elevada[1].

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VHB DURANTE EL EMBARAZO

Se han descrito cuatro formas de transmisión del VHB:

1. Percutánea: contacto con sangre, productos hemoderivados, agujas, jeringas, instrumental médico reusado o contaminado, hemodiálisis, uso de drogas endovenosas, cirugía dental y oral, tatuajes, piercing y acupuntura con agujas reusadas.
2. Sexual con personas infectadas.
3. Horizontal por compartir objetos contaminados.
4. Perinatal o vertical: madres infectadas con el VHB a sus niños.

La transmisión del VHB durante la gestación puede ser explicada por tres mecanismos:[8]

1. **Prenatal (intrauterina): 3-8%**

a. Infección placentaria:

- A través del endotelio vascular a trofoblastos en el espacio intravascular extravelloso[9]
- Infección de las células de Hofbauer (macrófagos placentarios)[10]
- Transcitosis: mecanismos de entrada del VHB a los trofoblastos. Receptores específicos del VHB pueden estar presentes en etapas tempranas de la infección[11]
- Incremento de ASGPR (receptor involucrado en la endocitosis del VHB) en las células dendríticas circulantes y placentarias[12]
- Ruta paracelular: de la sangre materna a los capilares fetales a través de fuga placentaria[13] con transmisión por los leucocitos PMN[14,15]

b. Infección de las líneas germinales: ovocitos y embriocitos infectados[16,17]

2. **Natal (al momento del nacimiento): 35%**

a. Microtransfusión: mezcla de sangre materna y fetal[18]
b. Contacto directo con fluidos infectados en el tracto genital[19]
c. Deglución de líquidos infectados por el recién nacido (RN)[18]

3. **Posnatal (posparto): tasas variables reportadas dependiendo de la edad de la infección y el país de origen**

a. Transmisión horizontal temprana: contactos cercanos de madres infectadas[20,21]
b. Vacunación incompleta o retrasada: falla inmunoprofilaxis[22,23]
c. Leche materna: HBsAg presente en altas concentraciones en la leche materna; sin embargo, no hay diferencia de tasa de infección entre los infantes que recibieron y los que no recibieron leche materna.

INFECCIÓN POR EL VHB EN EL LACTANTE

La dinámica del curso de la infección crónica por hepatitis B en el lactante depende de la edad y ruta de la infección, la respuesta del huésped y de factores virales, incluyendo genotipos y variantes, como se detalla a continuación:

1. **Respuesta inmune a la infección por el VHB y edad**

Antes se creía que el estado de inmadurez del sistema inmune en los neonatos era la causa de la inadecuada respuesta inmune, pero los estudios actuales sugieren que el sistema inmune es menos proinflamatorio en los recién nacidos debido probablemente a una adaptación para evitar agravar la respuesta inmune durante la vida intrauterina[24,25]. Mencionaremos varios hallazgos de manera resumida:

a. Incremento de IL-12 y disminución de IL-21[26]
b. Maduración inmune global, pero con falta de linfocitos T específicos[27]
c. Existen alrededor de 400 genes que regulan el sistema inmune expresados y diferenciados en sangre del cordón umbilical[27]
d. Inducción de inmunidad estimulada en el perfil Th1 relacionado al microbioma[27]
e. Expresión del C-X-C, ligando 13 en la actividad del centro germinal de las células de Kupffer tanto en ratones como en humanos[28,29].

2. **Factores de riesgo y mecanismos para la transmisión perinatal**

La transmisión perinatal del VHB es la principal causa de hepatitis B crónica, en particular en los países con alta endemicidad que no cuentan con un programa efectivo de vacunación. La transmisión puede ser prenatal o intrauterina, al momento del nacimiento o posnatal[30,31]. La mayoría de las infecciones ocurren al momento de nacer o pronto después en los recién nacidos no vacunados. Sin embargo, algunos reportes indican que entre 3 y 8% pueden ocurrir intrauterinamente[32]. Se cree que la transmisión intrauterina del VHB es el mecanismo más importante en la transmisión perinatal y la falla de la inmunoprofilaxis[33].

A continuación se resumen los mecanismos potenciales involucrados y los factores de riesgo viral y del huésped.

- Rol de las proteínas del VHB en la transmisión perinatal

El HBeAg y otras proteínas virales (HBx) tienen un rol inmunomodulatorio en las interacciones virus-huésped, y la exposición temprana intrauterina puede promover cronicidad al margen del aclaramiento viral[34]. La exposición en ratones frente al HBeAg produce macrófagos antiinflamatorios maternos, originando persistencia del VHB[35]. Cuando no existe exposición, los macrófagos adquieren un fenotipo proinflamatorio, produciendo aclaramiento del virus B por los linfocitos T CD8 activados. En las gestantes con carga viral >200 UI/mL, la proteína X del VHB (HBx) producida en las células placentarias infectadas con el VHB origina inhibición de la apoptosis de las células placentarias, causando persistencia del VHB en los trofoblastos[36].

- Carga viral del VHB y transmisión perinatal

Se considera que una alta carga viral del VHB (>20’ 000,000 UI/mL) es un factor de riesgo significativo para la transmisión materno-fetal. En 313 gestantes con HBsAg(+) se encontró que 9% (4/47) de

***TABLA 1**. Tasa de falla de inmunoprofilaxis y carga VHB.*

Carga viral VHB (UI/mL)	Tasa de falla inmunoprofilaxis
<200,000	0%
200,000-2'000,000	3.2%
2'000,000-20'000,000	6.7%
>20'000,000	7.6%

Tomado de referencia 38.

los niños de madres con HBeAg(+) y DNA-VHB >20'000,000 UI/mL tuvo infección perinatal a pesar de una adecuada profilaxis[37]. En China se estratificaron los niveles maternos de carga viral en más de mil parejas madre-niño[38] (tabla 1). Además, se ha reportado que la infección placentaria ocurre en el tejido placentario en directa proporción con la carga viral materna[39].

- Hepatitis B oculta en los infantes

Existe una forma encubierta de infección por el VHB llamada infección B oculta. Esta se caracteriza por HBsAg(-) y presencia de anti-HBc y/o anti-HBsAg positivos, bajos niveles de carga viral en sangre, hígado y reservorios extrahepáticos (PMN o células del sistema linfoide). En la hepatitis B oculta puede haber progresión a fibrosis y hepatocarcinoma[40]. En este sentido, puede ocurrir transmisión perinatal con hepatitis B oculta en los infantes a pesar de tener inmunoprofilaxis[41].

- Factores obstétricos relacionados

Se ha reportado transmisión perinatal para el virus B en mujeres con carga viral >2'000,000 UI/mL sometidas a amniocentesis[42,43]. Además, se detectó menor transmisión perinatal en niños de madres HBeAg(+) que nacieron de parto vaginal frente a la cesárea con altas tasas de hepatitis B crónica[44]. Por los hallazgos descritos, no se recomienda el parto por cesárea en las madres infectadas con el VHB.

- Variabilidad genómica e impacto del manejo de la hepatitis B en el embarazo

Debido a su transcripción reversa catalizada por una polimerasa, puede originar heterogeneidad en su secuencia genética[45].

3. Genotipos y variantes del VHB

El VHB está clasificado en 8 genotipos (A-H) y ha sido posible establecer su distribución geográfica en el mundo:

A: Europa y EE. UU.; B y C: Sudeste asiático y países árabes; D: distribuido en varios continentes; E: África; F: poblaciones indígenas de América; G: EE. UU. y Francia; H: el último identificado en pacientes procedentes de Nicaragua y EE. UU. (Los Ángeles), existiendo entre todos ellos una divergencia del 8% en su genoma[46,47]. En un estudio japonés, el genotipo C se correlacionó con una transmisión perinatal incrementada comparado con el genotipo B. Esto puede deberse a una alta carga viral VHB y del HBeAg en mujeres con genotipo

C[48]. Otros estudios no encuentran asociación relacionada con los genotipos del VHB[49]. Actualmente se sabe que el subtipo F1a es prevalente en América del Norte, Alaska, El Salvador, Honduras, Guatemala, Costa Rica y Nicaragua. El genotipo F1b es el de mayor prevalencia en el Perú (subtipo adw4) y Argentina; el F2 en Costa Rica, Nicaragua, Venezuela y Brasil; el F3 en Panamá, Venezuela y Colombia, y el F4 en Bolivia y Argentina. Tales hallazgos sugerirían que el genotipo F es autóctono de nuestro continente, aunque sigue siendo tema de discusión ya que se ha identificado también en Francia, Italia, España, los Países Bajos y Polonia. En determinadas poblaciones como la nuestra, los genotipos podrían tener alguna implicancia en la respuesta a la vacuna cuando se elabora con otros genotipos como el A y D[50,51].

4. **Mutantes VHB precore basal y del promotor core**

Los mutantes del VHB han sido seleccionados bajo presión del sistema inmune del huésped y el tratamiento antiviral, produciendo escape del sistema inmune y resistencia a fármacos. Las mutaciones espontáneas más frecuentes del VHB son las de la región precore o del promotor core, en la que se introduce una parada del codón que interfiere con la proteína de traducción del HBeAg sin afectar la replicación viral[52].

La mutación de guanina (G) a adenina (A) en la posición 1986 (G1896A) está implicada en la falla hepática fulminante (FHF), y las mutaciones duales del promotor core de adenina (A) a timina (T) en la posición nucleótido 1762/G a la posición nucleótido 1764 (A1762T/ G1764A) han sido fuertemente asociadas con cirrosis y hepatocarcinoma, independientemente del genotipo del VHB[53-55]. En este grupo de mutación dual no hubo transmisión perinatal del VHB cuando tenían bajo nivel de carga viral[56]. En un estudio de 32 mujeres gestantes HBeAg(-) y mutante precore G1896A, con niveles de carga viral de 2000-20,000 UI/mL, no se produjo transmisión transplacentaria evidenciada en el tejido placentario[57]. En ese mismo estudio no se observó falla a la inmunoprofilaxis en niños mayores de un año.

En un estudio reciente en pacientes con mutantes precore y promotor core con y sin tratamiento con Tenofovir dixoproxil fumarato (TDF) no se produjeron manifestaciones de infección en los niños cuando estos recibieron inmunoprofilaxis completa, sin observarse incremento del riesgo de enfermedad hepática materna a cuatro años de seguimiento[58].

FACTORES VIRALES Y DEL HUÉSPED EN LA FALLA DE LA INMUNOPROFILAXIS VHB

1. **Respuestas específicas a la vacuna contra el VHB en RN de madres HBsAg(+)**

Existen pocos reportes de la eficacia a largo plazo de la vacunación luego del nacimiento. En Taiwán, 16% de los infantes que recibieron la vacuna tuvieron títulos anti-HBsAg a los 15 años[59]. No se determinó la respuesta de memoria T o B a la vacuna. En otro estudio, a pesar del pasaje transplacentario del HBsAg y la positividad transitoria en los niños HBsAg(+) / HBeAg(+), se obtuvo respuesta

inmune[60]. Aquellos neonatos nacidos de madres con HBeAg(+) que recibieron mayor dosis de vacuna, de 10 ug hasta 20 ug, mejoraron su inmunogenicidad[61].

Se ha demostrado que la vacuna sola es efectiva para prevenir la infección o reactivación en niños nacidos de madres HBeAg(-), comparados con la inmunoprofilaxis pasiva con HBIG[62]. Estos hallazgos muestran la importancia de administrar la vacuna contra el VHB a todos los recién nacidos de madres HBsAg(+), independientemente del estatus del HBeAg, en especial en países de limitados recursos.

La respuesta de las células T en infantes no infectados vacunados nacidos de madres con infección crónica por el VHB ha sido poco estudiada. Se ha reportado falla de la vacuna en neonatos con bajos niveles de IL2[63].

En un estudio multicéntrico de 1063 gestantes HBsAg(-) / anti-HBsAg(+) y sus niños se observó una correlación negativa entre los títulos fetales y maternos del anti-HBsAg[64]. Hasta 23% de los niños con títulos protectores >10 UI/mL no respondieron a la vacunación estándar. Esto puede deberse a la edad del infante al momento de recibir la vacuna[65,66]. Sin embargo, a pesar de los bajos niveles de títulos anti-HBs, se encontró una adecuada respuesta de linfocitos T después de 10 años de su primera vacuna[67].

De acuerdo con lo descrito, todos los niños HBsAg(+) y HBeAg(+) vacunados exitosamente al momento del nacimiento deben ser objeto de seguimiento a largo plazo (cada 5 años), hasta la adolescencia o adultez. En tal sentido, sería prudente administrar una dosis de refuerzo, especialmente si existe riesgo de exposición a individuos HBsAg(+), con vigilancia estricta de sus contactos familiares.

2. Mutantes anti-HBsAg del VHB

Los anticuerpos anti-HBsAg inducidos por la vacuna recombinante tienen como objetivo primordial la región hidrofílica de la proteína mayor del HBsAg, conocida como el determinante antigénico (determinante "a", con residuos aminoácidos 124-147). Una sustitución de glicina a arginina (G145R) es el arquetipo de la mutación que reduce marcadamente la afinidad del ligando anti-HBs y, en esos casos, el VHB es capaz de sobrevivir independiente de altos títulos de anticuerpos[68,69].

Las mutaciones que afectan la antigenicidad fuera de la región determinante "a" pueden afectar también su unión a los anticuerpos circulantes. Estas mutaciones pueden alterar la conformación de la región antigénica mayor del virus B; es decir, los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna[70,71]. Se han reportado mutaciones con escape a la vacuna: treonina a lisina en la posición 118 (T118K), lisina a glutamina en la posición 141 (K141E), acido aspártico a glicina en la 144 (D133G), cisteína a arginina en la 147 (C147R) y cisteína a arginina en la 149 (C149R)72. En general, estos mutantes parecen replicarse muy lentamente y no han impactado significativamente en los programas nacionales de vacunación[73].

El desarrollo de títulos de anticuerpos anti-HBsAg requiere la participación de linfocitos T helper. Es así como las mutaciones de los epitopes frente a los linfocitos T CD4+ pueden resultar en

mutaciones que afectan la respuesta inmune humoral[74]. Algunos de estos incluyen treonina a alanina en la posición 23(T23A), fenilananina a serina en la 20 (F20S) y fenilananina a cisteína en la 85 (F85C). También han sido descubiertas las mutaciones en los epítopos frente a los linfocitos T CD8+, tales como prolina a serina en la 29 (P29S), serina a leucina en la 34 (S34L) y glutamina a arginina en la 181 (Q181R)[75,76].

Existe un significativo incremento de la diversidad de cuasiespecies en la carga viral al margen de la corta duración del tratamiento con Lamivudina (LAM), pero no con la terapia con TDF76. Se han reconocido variantes menores asociadas a mutantes a la vacuna, resistencia a la droga y enfermedad hepática en embarazadas y/o posparto[77], pero no se reportaron fallas con la inmunoprofilaxis. Recientemente se han identificado mutantes resistentes a TDF[78], lo que es muy raro.

Es incierto si los mutantes con falla a la vacuna crecen de novo en los niños nacidos de madres HBsAg(+) como respuesta del huésped, o si los mutantes son transmitidos por las madres y se replican en los infantes. Cuatro parejas madre-niño con falla a la inmunoprofilaxis mostraron pocas sustituciones (<10%) de aminoácidos en el determinante "a" del antígeno de superficie en niños frente a madres (P>0.05), lo que explica el pasaje de mutantes de la madre a su niño[79].

A pesar de una adecuada inmunoprofilaxis, puede desarrollarse hepatitis B oculta[80] en presencia de una alta carga viral perinatal (>20´000,000 UI/mL). En recién nacidos vacunados de madres con hepatitis crónica HBeAg(+) se encontró que 42% de los niños con HBIG desarrolló hepatitis B oculta a los 2 años[81], razón por la cual se recomienda el seguimiento cada 5 a 10 años.

3. Respuesta inmune en los neonatos con hepatitis B crónica

Un mecanismo importante de la persistencia del VHB es el agotamiento de la respuesta de los linfocitos T CD8, mientras que una fuerte respuesta policlonal de linfocitos T CD4+ y CD8+ está asociada con aclaramiento del virus[82]. En neonatos HBsAg(+) con linfocitos T CD8+ defectuosos se detectó menos interferón gamma y menor expresión de linfocitos CD107a[83]. Todos estos datos sugieren una débil respuesta de linfocitos T y B en los pacientes con hepatitis crónica. Además, el perfil de citoquinas séricas de estos neonatos muestra un patrón de citoquinas compatible con una respuesta TH1-like (altos niveles de IL-12 p40 y bajos niveles de citoquinas Th2: IL4, IL5, IL13 e IL10) y una disminución del perfil de citoquinas proinfamatorias IIL-1b e IL-6).

Por otro lado, el VHB es capaz de inducir "inmunidad entrenada", más que un estado tolerogénico en los niños[84]. Las células de Kupffer entrenadas intrautero originan persistencia, un rol inmunomodulatorio del HBeAg. El concepto de la inmunidad entrenada o estimulante de la respuesta innata por un patógeno o de sus componentes está bien establecido en muchas otras infecciones y escenarios de inmunizaciones[85-87].

REACTIVACIÓN DEL VHB EN EL EMBARAZO Y RIESGOS EN LA GESTANTE

En las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados, las gestantes

son cada vez mayores de 35 años[88]. Los pacientes con hepatitis crónica en la tercera o cuarta década de la vida son más propensos a la transición a HBeAg(-) / anti-HBeAg(+) (con carga viral indetectable o de bajo nivel) o mutantes precore / promotor core (con niveles fluctuantes moderados a altos del VHB. En este sentido, es importante el monitoreo de la progresión de la enfermedad hepática en la gestante debido al riesgo reconocido de la hepatitis B crónica HBeAg(-) en la progresión a fibrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma.

El aclaramiento del VHB de las células infectadas se debe a un complejo juego entre los diferentes efectores inmunes. Los linfocitos T CD4+ secretan citoquinas que son responsables del desarrollo eficiente de los linfocitos T CD8+, los cuales destruyen los hepatocitos infectados a través de mecanismos citolíticos y no citolíticos. Los linfocitos T CD4+ también estimulan a los linfocitos B produciendo anticuerpos que neutralizan los virus libres. Sin embargo, esta respuesta antiviral no es exitosa en los pacientes con hepatitis B crónica[89].

La injuria hepática inmune en la infección por el VHB es iniciada por células inespecíficas, como los linfocitos NK, mientras que los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el VHB están disminuidos funcionalmente.

Hoy en día se desconoce si los cambios inmunes en el embarazo y luego del parto impactan sobre la historia natural de la hepatitis crónica por el VHB. Se han reportado altas tasas de pérdida del antígeno e con aclaramiento del antígeno de superficie y reactivación bioquímica con incremento de la ALT especialmente luego del parto, cuando ocurre la reconstitución inmune[90-94]. La mayoría de las reactivaciones son autolimitadas y no requieren terapia, pero puede haber casos severos que resultan en falla hepática.

Las tasas de reactivación del VHB posparto son variables y existen diferentes definiciones de reactivación, características de pacientes y terapia antiviral. Se ha reportado reactivación durante el embarazo tardío y el periodo posparto temprano en ausencia de tratamiento antiviral[90,91,95,96].

El incremento de la ALT es más frecuente en las mujeres gestantes HBeAg (+). En Taiwán, títulos de HBeAg <1:650 en mujeres HBeAg(+) se asociaron con aclaramiento del HBeAg posparto [97].

Las reactivaciones bioquímicas y virológicas que ocurren en el tercer trimestre del embarazo y en el posparto pueden incrementar el riesgo de fibrosis, especialmente en una gestante añosa con hepatitis crónica HBeAg(-). Por ello, se recomienda el monitoreo materno posnatal para detectar exacerbaciones de la enfermedad hepática.

CAMBIOS INMUNOLÓGICOS EN EL PERIODO PERIPARTO EN MUJERES CON VHB

Durante el embarazo se producen alteraciones inmunes para prevenir el rechazo del feto, como la expansión de los linfocitos T regulatorios (Treg) y una distinta regulación de las citoquinas de Th1, Th2 y Th17. Esta tolerancia es revertida alrededor del parto[98,99]. Se ha encontrado un incremento en las citoquinas Th1, IFN gamma e IL12 y discreta alteración de la

ALT en gestantes HBeAg(-) no tratadas en contraste con gestantes sanas, en las que estos niveles se reducen inmediatamente en el posparto. Al margen de los cambios en los niveles de citoquinas en el embarazo frente al posparto, no se encontró impacto sobre el riesgo de fibrosis determinado por elastografía transitoria (Fibroscan) en el periodo periparto[99]. En ellas no hubo cambios significativos en la carga viral y la cuantificación del HBsAg. Estos hallazgos sugieren una respuesta antiviral ineficiente por parte del sistema inmune de la madre, que prioriza la eliminación del virus sobre el rechazo del feto. Curiosamente, los niveles de citoquinas proinflamatorias se incrementan luego del parto, lo que podría explicar parcialmente las reactivaciones leves de ALT[100].

Se ha evaluado la participación de los linfocitos periféricos en gestantes HBeAg(-) frente a gestantes HBeAg(+)[101]. Comparadas con las pacientes HBeAg(-), existe una alta proporción de linfocitos B CD19 (+) pero baja de linfocitos T CD3+CD4 en las pacientes con HBeAg(+). Existe también una reducida citotoxicidad contra las células objetivo, baja expresión de la activación de los receptores NK (NKG2D) y producción disminuida de moléculas citotóxicas (granzima B y perforina). Claramente, estos hallazgos nos permiten diferenciar una respuesta inmune en las mujeres HBeAg(-). No se observaron diferencias en los resultados vistos en el embarazo.

EVOLUCIÓN Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR EL VHB EN LA GESTACIÓN

Existe un 25% de madres HBsAg(+) que pueden tener reactivación del VHB con o sin seroconversión del HBeAg dentro del primer mes posparto[102]. En estos casos se ha descrito tasas de seroconversión hasta de un 17%, fenómeno que puede deberse al rápido descenso de los niveles de cortisol en el periodo posparto, efecto similar al retiro brusco de los corticoides en otras condiciones. Esta reactivación es usualmente leve y se resuelve de manera

***TABLA 2**. Recomendaciones para el manejo del VHB durante la gestación.*

GUÍAS	APASL 2016	EASL 2017	AASLD 2018
Carga viral	10^6-10^7 UI/mL	>2x10^5 UI/mL	>2x10^5 UI/mL o HBsAg >4logUI/mL
Tiempo inicio tratamiento	28-32 sem	28-32 sem	28-32 sem
Droga de elección	TDF (alternativas LAM o TBV)	TDF (alternativas LAM o TBV)	TDF (alternativas LAM o TBV)
Descontinuación del tratamiento	Fin de embarazo o 4-12 sem posparto	12 sem posparto	Fin de embarazo o 4-12 sem posparto
Lactancia	No indicado en tratamiento	No contraindicada	No contraindicado
Forma término de embarazo	Sin comentarios	Sin comentarios	No cesárea
Monitoreo	Sin comentarios	Sin comentarios	TGP c/3-6 meses

Fuentes: Modificado de referencia 8

espontánea, pero en ocasiones puede llegar hasta la falla hepática aguda[103-105]. Debido a la alta tasa de infección perinatal y sus potenciales complicaciones, todas las guías de práctica clínica (Norma técnica MINSA Hepatitis B 2018, OMS 2015, APASL 2016, EASL 2017, AASLD 2018)[106-110] (tabla 2) recomiendan el tamizaje prenatal obligatorio y la administración de inmunoprofilaxis pasiva con globulina hiperinmune contra la hepatitis B (HBIG), además de la vacuna contra la hepatitis B desde el nacimiento (tabla 3). El éxito en la prevención de la transmisión materno fetal usando globulina hiperinmune contra la hepatitis B (HBIG) se demostró en un estudio multicéntrico doble ciego con tres dosis de vacuna contra hepatitis B (0, 1, 2, 4 y 6 meses de edad) en niños de madres infectadas con el HBeAg(+). Otros estudios han explorado la administración prenatal de varias dosis altas y bajas de HBIg para reducir la transmisión perinatal; sin embargo, aún no se cuenta con estudios comparativos doble ciego entre estos esquemas para tener conclusiones[111,112].

La falla a este esquema ocurre cuando la madre es HBeAg(+) con carga viral VHB >200,000 UI/mL, o los niveles cuantitativos del HBsAg son >10,000 UI/mL. Por eso, para reducir el riesgo de la transmisión vertical se recomienda iniciar terapia antiviral con análogos nucleós(t)idos en el tercer trimestre (semana 24 -28) del embarazo si la carga viral es >200,000 UI/mL, y continuar hasta 12 semanas después del parto[109].
Existen actualmente tres agentes orales de análogos nuclés(t)idos considerados seguros para el manejo de la infección por el VHB en la gestación: Lamivudina (LAM, clase C), Telbivudina (TBV, clase B) y Tenofovir disoproxil fumarato (TDF, clase B). El TDF es el fármaco de elección debido a su alta barrera genética, mejor perfil de resistencia y seguridad durante el embarazo[112-115].

Se han reportado niveles elevados de CPK en gestantes que toman TDF. Además, el fármaco puede ser detectado en la leche materna, con baja biodisponibilidad oral y mínimas concentraciones (<0.03)[110]. Por eso, la lactancia materna no está contraindicada en los lactantes de madres en tratamiento con TDF. Asimismo, no se encontraron diferencias respecto a prematuridad, malformaciones congénitas o puntaje APGAR en los recién nacidos y crecimiento óseo entre los niños de madres que estuvieron tomando TDF durante el embarazo[116-118]. En octubre del año 2016, la Food Drug Administration (FDA, USA) aprobó el uso de Tenofovir alafenamida fumarato (TAF) en pacientes con hepatitis, una prodroga del TDF con baja biodisponibilidad debido al rápido metabolismo hepático y en linfocitos, con bajo riesgo de daño sobre huesos y riñones.[119,120] En mujeres en edad fértil con hepatitis B crónica, la cinética viral

***TABLA 3**. Infección por VHB y gestación. Pronóstico postnatal.*

Serología materna	RN con inmunoprofilaxis. Vacuna VHB+HBIG
HBeAg(-) /anti-HBeAg(-)	Riesgo de infección crónica disminuye a 1% Disminuye riesgo de desarrollar FHF
HBeAg(+) / anti-HBeAg(+)	Riesgo de infección crónica disminuye a 10-15% 90% cronicidad sin profilaxis

Fuentes: Elaboración propia.

en 12 semanas de tratamiento mostró una eficacia comparable entre TDF y TAF en reducir la carga viral desde 5 log 10 UI/mL hasta <29 UI/mL[121,122]. Sin embargo, aún no existen datos de seguridad en la población gestante, por lo que el uso en esta población va a demorar todavía un tiempo.

CRITERIOS ADICIONALES PARA INICIAR TERAPIA EN GESTANTES CON HEPATITIS B

Un marcador clave de la persistencia del VHB en el hígado es el cccDNA, que solo podía ser evaluado por biopsia hepática. Al respecto, el monitoreo de los niveles del HBsAg cuantitativo (qHBsAg) puede ser un marcador útil ya que se origina del cccDNA del virus integrado[123,124]. Según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), también se puede iniciar tratamiento de profilaxis antiviral con TDF si el nivel cuantitativo de HBsAg es mayor de 10,000 U/mL[109].

Existe consenso en las diferentes guías de práctica clínica en recomendar la determinación del grado de fibrosis del hígado en la gestante y realizar varios estudios: ALT, HBeAg, HVB-DNA y exámenes adicionales, como las pruebas no invasivas serológicas APRI, FIB4, entre otros. También se puede emplear estudios de imágenes como elastografía de transición, ARFI, Shear Wave Elastography y elastoresonancia, los cuales tienen buena correlación con la biopsia hepática, y determinar la necesidad de tratamiento antiviral[109,123].

En la gestante con hepatitis crónica por hepatitis B detectada durante el embarazo, sin fibrosis avanzada (F<2), debe retrasarse la terapia hasta el nacimiento del niño. Cuando se determine fibrosis avanzada (F2-F3) o cirrosis, se recomienda iniciar el tratamiento con TDF y continuarlo de acuerdo con las guías de práctica clínica en el contexto que corresponda.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. No se recomienda necesariamente la cesárea electiva. La vía del parto será de acuerdo con el criterio del médico gineco-obstetra.
2. No debe suprimirse la lactancia materna.
3. Valorar el costo-beneficio de realizar amniocentesis por el potencial riesgo de transmisión del VHB en gestantes con alta carga viral.
4. Vacuna contra hepatitis B 10 ug IM al nacimiento (deltoides), 1 y 6 meses + HBIG (0.5 mL=100 UI) IM (hombro contralateral) al nacimiento, idealmente dentro de las primeras 12-24 horas del nacimiento.
5. Se debe iniciar terapia con Tenofovir 300 mg vía oral a partir de la semana 28 de gestación si la gestante tiene una carga viral VHB >200,00 UI/mL o qHBsAg >10,000 UI/mL.
6. Realizar la estadificación de la fibrosis hepática con métodos no invasivos (serológicos: APRI, FIB4 y, en caso sea necesario, elastografía de transición o el dispositivo disponible), especialmente en gestantes añosas y/o con largo tiempo de infección para identificar fibrosis severa (>=F2) e iniciar terapia antiviral.
7. El seguimiento en la gestante posparto debe ser cada 3 a 6 meses y dependerá de sus factores de riesgo: edad, tiempo de infección, alteración del perfil hepático, estatus del HBeAg y de la

carga viral VHB.

8. El seguimiento en el niño debe ser cada 5 a 10 años si la madre es HBeAg(+) y tiene alta carga viral y/o en las zonas de alta prevalencia del VHB debido a que puede ocurrir VHB oculta, a pesar de un adecuado esquema de inmunización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS. La hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas 2016. Washington, D.C., 2016.

2. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017;31:239-47.

3. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3(6):383-403.

4. Montenegro R, Stephens C. Indigenous health in Latin America and the Caribbean. Lancet 2006;367(9525):1859-69.

5. Ropero A, M. Danovaro-Holliday M, Andrus J, Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. J Clin Virol 2005;34(2):S14-S19.

6. Diez-Padrisa N, Castellanos L y PAHO. Viral Hepatitis Working Group. Viral hepatitis in Latin America and the Caribbean: a public health challenge. Rev Panam Salud Pub 2013;34(4):275-81.

7. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386(10003):1546-55.

8. Joshi S, Coffin C. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics. Hepatology Communications, 2020;4;157-71.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practice (ACIP) 2011;60(50):1709-11.

10. Centers for Diseases Control and Prevention. Hepatitis B questions and answers for health professionals, 2016.

11. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus Infection. J Hepatol 2007;46:160-70.

12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-2.

13. Gounder PP, Bulkow LR, McMahon BJ. Letter: hepatitis B surface seroclearance does reduce the risk of hepatocellular carcinoma-authors reply. Alimen Pharmacol Ther 2016;44:650-1.

14. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis biomarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. Gut 2014;63:1648-57.

15. Nathanson MH, Terrault N. Hepatitis B surface antigen loss: not all that we hoped it would be. Hepatology 2016;64:328-9.

16. Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, Lee H, Shopis J, Corcoran CP, et al. Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;34:439-41.

17. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigenand risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. Ann Intern Med 2007;146:649-56.

18. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in area endemic for hepatitis B virus infection; implications in hepatitis B vaccination programs. Hepatology 1988;8 :766-70.

19. McMahon J, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kellermann-Douglas A, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology 1992;103:590-4.

20. Ollier L, Laffont C, Kechkekian A, et al. Detection of antibodies to hepatitis B core antigen using the Abbott ARCHITECT anti-HBc assay: analysis of borderline reactive sera. J Virol Methods 2008;154:206-9.

21. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Requalification method for reentry of blood donors deferred because of reactive test results for antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc). En: Guidance for Industry. Rockville, MD: Office of Communication, Outreach and Development; 2010.

22. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Rolle of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. Hepatology 2017;66:379-88.

23. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long term follow up in a randomized controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1988;2:298-302.

24. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. J Hepatol 2016;64(Suppl.):S4-S16.

25. Gao S, Duan ZP, Coffin CS. Clinical relevance of hepatitis B virus variants. World J Hepatol 2015;7:1086-96.

26. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired inchildhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. J Viral Hepat 2007;14:147-52.

27. Allice T, Cerutti F, Pittaluga F, Varetto S, Gabella S, Marzano A, et al: COBAS AmpliPrep-COBASTaqMan hepatitis B virus (HVB) test: a novel automated real time PCR assay for quantifications

of HVB DNA in plasma. J Clin Microbiol 2007;45:828-34.

28. Publicover J, Goodsell A, Nishimura S, Vilarinho S, Wang Z, Avanesyan L, et al. IL-21 is pivotal in determining age-dependen effectiveness of immune responses in a mouse model of human hepatitis B. J Clin Invest 2011;121:1154-62.

29. Publicover J, Gaggar A, Nishimura S, Van Horn CM, Goodsell A, Muench MO, et al. Age-dependent hepatic lymphoid organization directs successful immunity to hepatitis B. J Clin Invest 2013;123:3728-39.

30. Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission - a meta-analysis. Int J Infect Dis 2010;14:e622-e634.

31. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. N Engl J Med 2018;378:911-23.

32. Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. Ann Hepatol 2014;13:187-95.

33. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: propositions and challenges. J Clin Virol 2016;77:32-9.

34. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:6599-603.

35. Tian Y, Kuo CF, Akbari O, Ou JH. Maternal-derived hepatitis B virus e antigen alters macrophage function in offspring to drive viral persistence after vertical transmission. Immunity 2016;44:1204-14.

36. Bai G, Wang Y, Zhang L, Tang Y, Fu F. The study on the role of hepatitis B virus X protein and apoptosis in HBV intrauterine infection. Arch Gynecol Obstet 2012;285:943-9.

37. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust 2009;190:489-92.

38. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Maruyama T. Role of T Cell tolerance in the persistence of hepatitis B virus infection. J Immunother Emphasis Tumor Immun 1993;14(3):226-33.

39. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. J Med Virol 2002;67:20-6.

40. Raimondo G, Pollicino T, Romano L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. Pathol Biol (Paris) 2010;58:254-7.

41. Bai GQ, Li SH, Yue YF, Shi L. The study on role of peripheral blood

mononuclear cell in HBV intrauterine infection. Arch Gynecol Obstet 2011;283:317-21.

42. Pande C, Sarin SK, Patra S, Kumar A, Mishra S, Srivastava S, et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. J Viral Hepat 2013;20:801-10.

43. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. J Hepatol 2014;60:523-9.

44. Pan CQ, Zou H-B, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1349-55.

45. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. Virology 2015;479-480:672-86.

46. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. J Hepatol 2016;64(Suppl.):S4-S16.

47. Gao S, Duan ZP, Coffin CS. Clinical relevance of hepatitis B virus variants. World J Hepatol 2015;7:1086-96.

48. Inui A, Komatsu H, Sogo T, Nagai T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. J Med Virol 2007;79:670-5.

49. Liu SL, Dong Y, Zhang L, Li MW, Wo J, Lu LW, et al. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in eastern China. Arch Virol 2009;154:437-43.

50. Hijar G, Suárez M, Padilla C y Cabezas C. Genotipificación del virus de la hepatitis B de pacientes de áreas endémicas del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [online] 2007;24(4).

51. Cortés-Mancera FM, Navas MC. Papel del genotipo y variantes precore/core del virus de la hepatitis B en el curso clínico y el tratamiento. Infect [online] 2008;12(3);201-16.

52. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1989;2:588-91.

53. Hayashi S, Khan A, Simons BC, Homan C, Matsui T, Ogawa K, et al. An association between core mutations in hepatitis B virus genotype F1b and hepatocellular carcinoma in Alaskan native people. Hepatology 2019;69:19-33.

54. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. Gastroenterology 2003;124:327-34.

55. Liu S, Xie J, Yin J, Zhang H, Zhang Q, Pu R, et al. A matched case-control study of hepatitis B virus mutations in the preS and core promoter regions associated independently with hepatocelular carcinoma. J Med Virol 2011;83:45-53.

56. Cheng H, Su H, Wang S, Shao Z, Men K, Li M, et al. Association between genomic heterogeneity of hepatitis B virus and intrauterine infection. Virology 2009;387:168-75.

57. Papadakis MA, Elefsiniotis IS, Vlahos G, Daskalakis G, Barbatis C, Antsaklis A. Intrauterine-transplacental transmission of hepatitis B virus (HBV) from hepatitis B e antigen negative (precore mutant, G1896A) chronic HBV infected mothers to their infants. Preliminary results of a prospective study. J Clin Virol 2007;38:181-3.

58. Joshi SS, Gao S, Castillo E, Coffin CS. Presence of precore (C)/C promoter mutants in peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis B (CHB) carriers during pregnancy does not correlate with increased risk of liver disease in 4 years of follow-up. Dig Dis Sci 2019; https: //doi.org/10.1007/s10620-019-05745-w.

59. Wu TW, Lin HH, Wang LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination. Hepatology 2013;57:37-45.

60. Wang J, He Y, Jin D, Liu J, Zheng J, Yuan N, et al. No response to hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg(+) mothers is associated to the transplacental transfer of HBsAg. Infect Dis (Lond) 2017;49:576-83.

61. Cao M, Wu Y, Wen S, Pan Y, Wang C, Zhang X, et al. 20 g hepatitis B vaccination reduced the risk of low responsiveness in infants with HLA-II risk genotype of HBsAg positive mothers. Infect Genet Evol 2018;63:243-8.

62. Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, Tansarli GS, Falagas ME. Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg– mothers: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2015;70:396-404.

63. Yue Y, Meng J, Zhang S. Mechanism of peripheral blood mononuclear cell invasion by HBV on artificial immunization in newborns. Chin Med J (Engl) 2002;115:1380-2.

64. Chen X, Gui X, Zhang L, Huang F, Zhong H, Pang Z, et al. Maternal anti-HBVs suppress the immune response of infants to hepatitis B vaccine. J Viral Hepat 2016;23:955-60.

65. Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2003;29:84-6.

66. Hu Y, Wu Q, Xu B, Zhou Z, Wang Z, Zhou YH. Influence of maternal antibody against hepatitis B surface antigen on active immune response to hepatitis B vaccine in infants. Vaccine 2008;26:6064-7.

67. Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Pandolfi E, Chionne P, Fedele G, et al. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the

protective serum antibody level. Vaccine 2013;31:506-13.

68. Gao S, Duan ZP, Coffin CS. Clinical relevance of hepatitis B virus variants. World J Hepatol 2015;7:1086-96.

69. Cooreman MP, van Roosmalen MH, te Morsche R, Sünnen CM, de Ven EM, Jansen JB, et al. Characterization of the reactivity pattern of murine monoclonal antibodies against wild-type hepatitis B surface antigen to G145R and other naturally occurring "a" loop escape mutations. Hepatology 1999;30:1287-92.

70. Wu C, Deng W, Deng L, Cao L, Qin B, Li S, et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. J Virol 2012;86:4658-69.

71. Chaouch H, Taffon S, Villano U, Equestre M, Bruni R, Belhadj M, et al. Naturally occurring surface antigen variants of hepatitis B virus in Tunisian patients. Intervirology 2016;59:36-47.

72. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. Vaccine 2013;31:2506-16.

73. Basuni AA, Butterworth L, Cooksley G, Locarnini S, Carman WF. Prevalence of HBsAg mutants and impact of hepatitis B infant immunisation in four Pacific Island countries. Vaccine 2004;22:2791-9.

74. Qin Y, Liao P. Hepatitis B virus vaccine breakthrough infection: surveillance of S gene mutants of HBV. Acta Virol 2018;62:115-21.

75. Larralde O, Dow B, Jarvis L, Davidson F, Petrik J. Hepatitis B escape mutants in Scottish blood donors. Med Microbiol Immunol 2013;202:207-14.

76. Ye Q, Shang S, Li W. A new vaccine escape mutant of hepatitis B virus causes occult infection. Hum Vaccin Immunother 2015;11:407-10.

77. Virine B, Osiowy C, Gao S, Wang T, Castillo E, Martin SR, et al. Hepatitis B virus (HBV) variants in untreated and Tenofovir treated chronic hepatitis B (CHB) patients during pregnancy and post-partum follow-up. PLoS ONE 2015;10:e0140070. Erratum in: PLoS One 2015;10:e0145898.

78. Shi W, Zhang Z, Ling C, Zheng W, Zhu C, Carr MJ, Higgins D. Hepatitis B virus subgenotipyping: history, effect of recombination, misclassifications and corrections. Infect Genet Evol 2013;16:355-61.

79. Wang X, Deng W, Qian K, Deng H, Huang Y, Tu Z, et al. Quasispecies characters of hepatitis B virus in immunoprophylaxis failure infants. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37:1153-62.

80. Basuni AA, Butterworth L, Cooksley G, Locarnini S, Carman WF. Prevalence of HBsAg mutants and impact of hepatitis B infant immunisation in four Pacific Island countries. Vaccine 2004;22:2791-9.

81. Pande C, Sarin SK, Patra S, Kumar A,

Mishra S, Srivastava S, et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. J Viral Hepat 2013;20:801-10.

82. Kang Y, Li F, Guo H, Yang S, et al. Amino acid substitutions Q129N and T131N/M133T in hepatitis B surface antigen (HBsAg) interfere with immunogenicity of the corresponding HBsAg or viral replication ability. Virus Res 2018;257:33-9.

83. Shrivastava S, TrehanPati N, Patra S, Kottilil S, Pande C, Trivedi SS, et al. Increased regulatory T cells and impaired functions of circulating CD8 T lymphocytes is associated with viral persistence in hepatitis B virus-positive newborns. J Viral Hepat 2013;20:582-91.

84. Hong M, Sandalova E, Low D, Gehring AJ, Fieni S, Amadei B, et al. Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. Nat Commun 2015;6:6588.

85. Domínguez-Andrés J, Joosten LA, Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. Curr Opin Immunol 2019;56:10-6.

86. Walk J, de Bree LCJ, Graumans W, Stoter R, van Gemert GJ, van de Vegte-Bolmer M, et al. Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination. Nat Commun 2019;10:874.

87. Netea MG, van der Meer JW. Trained immunity: an ancient way of remembering. Cell Host Microbe 2017;21:297-300.

88. Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Arredondo-López B, Colomino-Ceprián S, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Galiano JM. Maternal age and pregnancy, childbirth and the puerperium: obstetric results. J Clin Med 2019;8:pii:E672.

89. Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune response in hepatitis B virus infection. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a021428.

90. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2016;111:1410-5.

91. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. Gut 2015;64:1810-5.

92. Nguyen V, Tan PK, Greenup A-J, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1225-34.

93. Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat 2008;15:37-41.

94. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, La DT, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B. J Clin Gastroenterol 2018;52:255-61.

95. Samadi Kochaksaraei G, Castillo E, Osman M, Simmonds K, Scott AN, Oshiomogho JI, et al. Clinical course of 161 untreated and Tenofovir-treated chronic hepatitis B pregnant patients in a low hepatitis B virus endemic region. J Viral Hepat 2016;23:15-22.

96. Kushner T, Shaw PA, Kalra A, Magaldi L, Monpara P, Bedi G, et al. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: a regional hospital-based cohort study. Liver Int 2018;38:813-20.

97. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:605-9.

98. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. Immunol Lett 2014;162:41-8.

99. Guleria I, Sayegh MH. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. J Immunol 2007;178:3345-51.

100. Joshi SS, Wong D, Castillo E, Swain MG, Coffin CS. Peripartum cytokine flares in a multiethnic cohort of chronic hepatitis B carriers does not correlate with hepatitis B virus suppression or increased risk of liver disease. Am J Reprod Immunol 2017; https: //doi.org/10.1111/aji.12707.

101. Li L, Wang L, Huang C, Diao L, Zhang Y, Zhang X, et al. Chronic hepatitis B infection alters peripheral immune response in women with reproductive failure. Am J Reprod Immunol 2019;81:e13083

102. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang Z, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016;374:2324-34.

103. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, Nguyen MH. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2016;111:1410-5.

104. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, Nguyen MH. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B. J Clin Gastroenterol 2018;52:255-61.

105. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1225-34.

106. Resolución Ministerial 1330-2018/MINSA. NTS 146-MINSA/2018/DG/ESP. Norma técnica de salud para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis viral B en

el Perú. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/263308/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N__1330-2018-MINSA.PDF.pdf

107. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, 2015.

108. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.

109. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.

110. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology 2018;67(4):1560-99.

111. Yuan J, Lin J, Xu A, Li H, Hu B, Chen J, et al. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study. J Viral Hepat 2006;13:597-604.

112. Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis. Int J Infect Dis 2010;14:e622-e634.

113. Ayres A, Yuen L, Jackson KM, Manoharan S, Glass A, Maley M, et al. Short duration of lamivudine for the prevention of hepatitis B virus transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. J Viral Hepat 2014;21:809-17.

114. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. N Engl J Med 2018;378:911-23.

115. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016;374:2324-34.

116. Jacobson DL, Patel K, Williams PL, Geffner ME, Siberry GK, DiMeglio LA, et al. Growth at 2 years of age in HIV exposed uninfected children in the United States by trimester of maternal antiretroviral initiation. Pediatr Infect Dis J 2017;36:189-97.

117. Jao J, Abrams EJ, Phillips T, Petro G, Zerbe A, Myer L. In Utero Tenofovir exposure is not associated with fetal long bone growth. Clin Infect Dis 2016;62:1604-9.

118. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson JR, Kanters S, Renaud F, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy regimens in pregnancy for HIV-Infected women and their infants: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;76:1-12.

119. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight-day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis infection. J Hepatol 2015;62:533-40.

120. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of Tenofovir alafenamide vs. Tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. AIDS 2019;33:1455-65.

121. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. https ://www.who.int/ hepat itis/strategy20 16-2021/ghss-hep/en/.

122. Gomes C, Wong RJ, Gish RG. Global perspectives on hepatitis B virus infections in the era of effective vaccines. Clin Liver Dis 2019;23:383-99.

123. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 2019;156:355-68.

124. Hu B, Wang R, Fu J, Su M, Du M, Liu Y, et al. Integration of hepatitis B virus S gene impacts on hepatitis B surface antigen levels in patients with antiviral therapy. J Gastroenterol Hepatol 2018;33:1389-96.

Hepatitis D fulminante

RAYMUNDO PARANÁ ▲, MARIA ISABEL SCHINONI ▲,
MAURÍCIO DE SOUZA CAMPOS ▲

CASO CLÍNICO

Niño indígena de 11 años de edad procedente de una tribu del río Purús de la Amazonía brasilera, con antecedentes familiares de hepatitis B crónica: madre con hepatitis B crónica, hermanos de 17 y 18 años fallecidos por cirrosis hepática, y otro de 25 años con hepatitis B/D crónica en tratamiento con peginterferón (PEG-IFN) + Tenofovir.

El paciente había recibido vacuna contra la hepatitis B. Acude a la emergencia por un cuadro de fiebre, malestar general y astenia de 24 horas de evolución, que progresa a severa insuficiencia hepática aguda con encefalopatía grado IV, conduciendo a su muerte a las 48 horas de haber ingresado al hospital.

Los resultados de los exámenes de laboratorio el día del internamiento fueron: bilirrubina total: 10 mg/dL a predomino directo; INR: 2.8, AST: 760 UI/L; ALT: 990 UI/L. Contaba con serología de un año atrás: HBsAg(+), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+), HBeAg(-), anti-VHD IgG (-), anti-VHC(-), VHA IgG (+).

Durante la hospitalización, los resultados de laboratorio fueron: anti-Delta total: positivo; anti-CMV IgG, anti-EBV IgG, anti-dengue IgM, anti-fiebre amarilla IgM: negativos. VHB-DNA: 120,000 UI/ml; VHD-RNA: positivo; anti-CMV IgM: negativo; anti-EBV IgM: negativo. El genotipo de hepatitis B fue el F y el genotipo del virus Delta fue el III. Se realizó autopsia.

Diagnóstico presuntivo

Se plantea la posibilidad de insuficiencia hepática fulminante por coinfección de los virus B y Delta, variante hepatitis Lábrea por este último virus, y falta de respuesta a la vacunación contra la hepatitis B porque el paciente era portador de dicho virus.

Resultado de la autopsia:

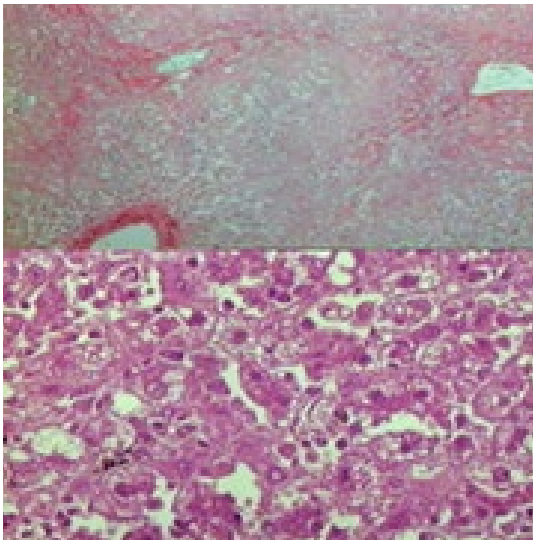


***FIGURA 1**. Cuadro histológico clásico de la fiebre de Lábrea.*
Nótese necrosis y células en mórula (espongiocitos), balonización celular, apoptosis sin necrosis centrolobular, colestasis leve, infiltrado inflamatorio portal y en parénquima.

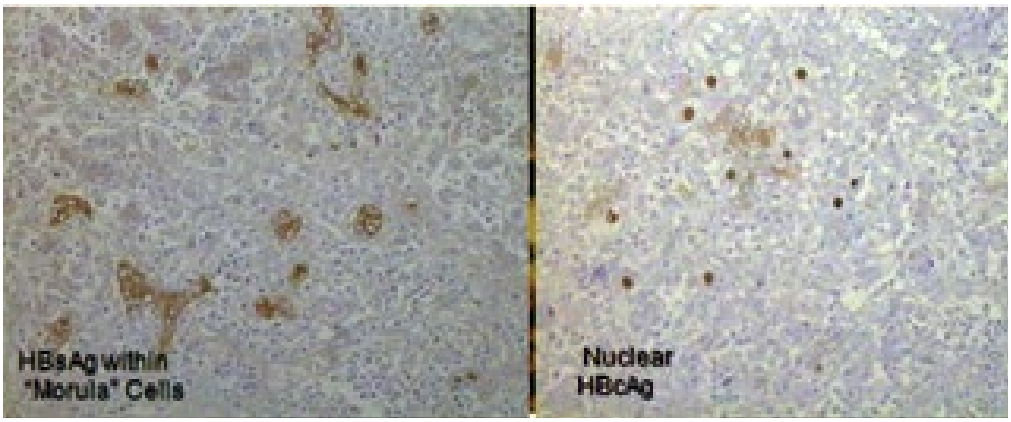


***FIGURA 2**. Marcadores del VHB en el tejido hepático. Obsérvese la presencia del HBcAg en el núcleo y el citoplasma, así como del HBsAg en las células en mórula.*

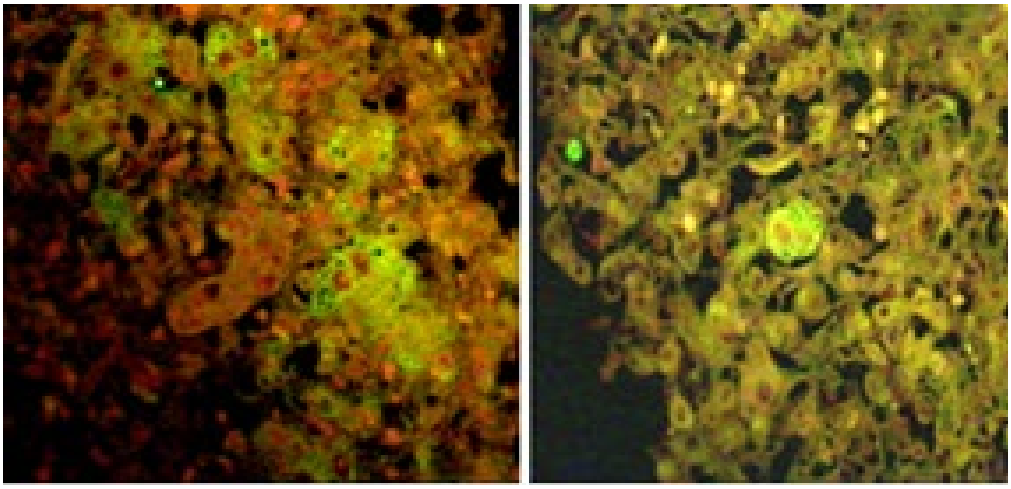


***FIGURA 3**. Presencia abundante de VHDAg en el tejido hepático.*

EL VIRUS DE LA HEPATITIS D

El virus de la hepatitis delta (VHD) fue descrito por primera vez por Rizzetto et al. en 1977[1]. Es un virus de ARN defectuoso, carente de envoltura propia, cuya característica principal es que debe utilizar la envoltura del virus de la hepatitis B (VHB), lo que hace que su supervivencia y replicación sean viables. El VHD está filogenéticamente relacionado con los viroides de las plantas y muestra similitudes con el virus del mosaico del tabaco. Se transmite por vía parenteral y sexual, y puede transferirse al mismo tiempo que el virus de la hepatitis B, o también puede transmitirse en portadores previos del VHB que adquieren el VHD (superinfección).[2] En el primer caso, hay coinfección y el paciente tenderá a desarrollar una enfermedad aguda y más grave, lo que aumenta su riesgo de progresar a formas fulminantes. En el segundo caso, de superinfección, el portador

del VHB contrae el virus después de haber contraído el primero, y esto agravará su enfermedad por la actividad del VHD.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DEL VHD

El diagnóstico de infección por el VHD se basa en la detección de anticuerpos IgM anti-VHD en el suero del paciente, que ocurre hasta 2 a 4 semanas después de la infección. Luego de este periodo, aparecen en suero los anticuerpos IgG anti-VHD, consiguiendo permanecer en sangre por títulos bajos hasta 2 años después de la infección. Un resultado positivo para anti-VHD no indica necesariamente una infección activa, ya que el ARN del VHD puede volverse negativo, lo que muestra la recuperación de la infección por VHD. Además, a lo largo del tiempo los anticuerpos anti-VHD pueden perderse después de la recuperación de la infección por el VHD. Sin embargo, el anti-VHD puede persistir durante años, incluso cuando el paciente ha experimentado seroconversión del HBsAg. El anti-VHD sigue siendo detectable en la mayoría de los pacientes, incluso después del trasplante de hígado, cuando se eliminan el HBsAg y el ARN del VHD[3].

El VHD replicativo activo debe confirmarse mediante la detección del RNA del VHD. Si el RNA del VHD es positivo, está indicado realizar la estadificación de la enfermedad hepática mediante el descarte de fibrosis hepática, la vigilancia del carcinoma hepatocelular (CHC) y considerar el tratamiento antiviral. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia consistente de que los niveles de RNA del VHD estén fuertemente correlacionados con los marcadores histológicos de enfermedad hepática[4], aunque los altos niveles de RNA del VHD pueden ser predictivos de cirrosis y CHC a largo plazo[5]. Otro estudio reciente sobre infección por el VHD genotipo 3 también mostró una asociación entre los niveles de RNA del VHD y los niveles séricos de enzimas hepáticas[6]. La cuantificación del VHD-RNA es útil, en particular si está indicado el tratamiento antiviral. Actualmente se está evaluando las reglas de suspensión del tratamiento antiviral según el nivel de disminución de la carga viral[7].

Los ensayos comerciales de biología molecular pueden mostrar un rendimiento limitado en la detección y cuantificación del RNA del VHD[8]. Un estudio de evaluación internacional que involucró a 28 laboratorios de varios países reveló que existe una alta heterogeneidad en las características del ensayo[9]. Menos de la mitad de los laboratorios cuantificaron todas las muestras positivas para VHD-RNA y los valores cuantitativos reportados variaron significativamente entre ellos.

El estudio del genotipo del VHD se hace mediante test de biología molecular. Lo realizan algunos laboratorios de investigación, pudiendo ayudar a identificar a pacientes con mayor o menor riesgo de desarrollar enfermedad hepática terminal[10]. En los países de altos ingresos, casi todos los pacientes están infectados con el genotipo 1 del VHD. Por lo expuesto, el estudio del genotipo por biología molecular puede considerarse principalmente en inmigrantes o poblaciones con una prevalencia de genotipos mixtos.

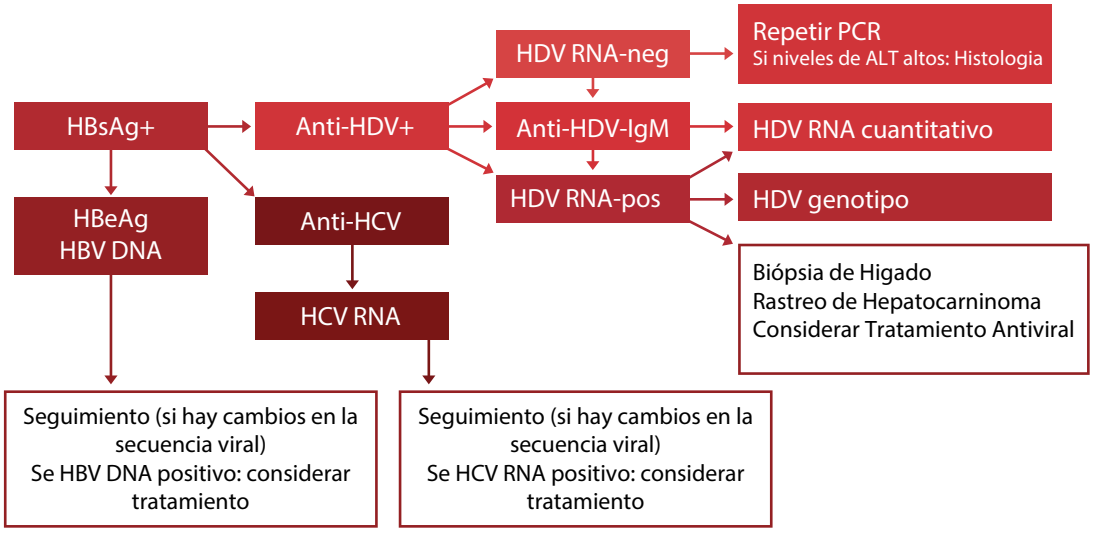
Durante las décadas de 1980 y 1990, el diagnóstico del VHD activo dependía de la prueba de IgM anti-VHD. Dicha prueba también puede ser útil en pacientes que dan negativo al RNA del HDV y tienen evidencia de enfermedad hepática que no puede explicarse por otras causas.

Debido a la variabilidad del genoma del VHD y la falta de estandarización de los tests de RNA del VHD, el RNA puede dar resultado falso negativo o estar por debajo del límite de detección del ensayo cuando la carga viral es fluctuante. En estos casos, la prueba de RNA del VHD debe repetirse y es conveniente cuantificar el IgM anti-VHD. Los niveles de IgM anti-VHD también se correlacionan con la actividad de la enfermedad y pueden predecir la respuesta a la terapia antiviral basada en Interferón alfa (IFN-α).

Dado que el VHD se produce solo en el contexto de la coinfección por el VHB, se justifica una investigación sólida de la infección por el VHB, incluida la cuantificación del DNA del VHB (test de PCR) y la determinación en suero del HBeAg / anti-HBe. Aproximadamente el 10 a 20% de los pacientes con VHD son HBeAg positivos. Es de destacar que el DNA del VHB se suprime incluso en la hepatitis HBeAg positiva[11], lo que sugiere que el efecto inhibitorio del VHD sobre el VHB es independiente de la etapa de infección por el VHB.

En un estudio realizado en Alemania, el resultado clínico a largo plazo de los pacientes con anti-VHD positivo no difirió entre los individuos HBeAg positivos y HBeAg negativos[12]. La mayoría de los pacientes con VHD en Europa están infectados con el genotipo D del VHB, pero la infección con el genotipo A del VHB también puede ocurrir[13], lo que tiene implicancias significativas para decidir el tratamiento antiviral del VHB ya que el genotipo A tiene una mejor respuesta a terapia con IFN-α, confirmada en el contexto de coinfección por el VHD. Del mismo modo, las pruebas anti-VHC y anti-VIH son obligatorias. Hasta un tercio de los pacientes con anti-VHD positivo también pueden dar positivo para anti-VHC[13]. Los niveles cuantitativos de HBsAg

***FIGURA 4**. Diagrama de flujo para el diagnóstico de la infección por el VHD.*



Fuente: Cortesía de Dr. Wedemayer.

se correlacionan con los niveles de RNA del VHD en esta infección[14].

Los niveles elevados de HBsAg también pueden indicar una actividad histológica más grave[15]. Por lo tanto, la determinación cuantitativa de los valores de HBsAg tiene relevancia clínica en pacientes con VHD. La monitorización de los niveles cuantitativos de HBsAg debe realizarse en todos los pacientes sometidos a terapias antivirales ya que la terapia de Interferón a largo plazo en pacientes con VHD debe individualizarse, hasta que el HBsAg sea negativo[15].

La estadificación de la enfermedad hepática es de particular importancia en la infección por el VHD porque las opciones de tratamiento son limitadas. Esto es fundamental para evaluar la terapia de Interferón a largo plazo en pacientes con VHD, pues puede tener efectos colaterales graves en aquellos con estadios avanzados de fibrosis[16-17]. La figura 4 muestra el diagrama de flujo para diagnosticar la infección por el VHD y monitorear a los pacientes infectados.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los aspectos clínicos y evolutivos de la infección por el VHD difieren de otros virus hepatotrópicos. En la infección simultánea por VHB + VHD (coinfección aguda), esta última causa interferencia viral e inhibe la síntesis del VHB. Por lo tanto, la coinfección aguda B y D se presenta como hepatitis aguda recurrente, con un curso clínico bifásico, con dos picos séricos de aminotransferasas. Este patrón recurrente ocurre con más frecuencia que en la hepatitis B aguda clásica y está relacionado con la expresión secuencial de los virus B y D[18]. En la mayoría de casos, el cuadro clínico de coinfección aguda por VHB + VHD evoluciona como una hepatitis aguda benigna. Excepcionalmente, la síntesis del VHD se vuelve intensa, sumada a los efectos causados por el VHB, y conduce a formas fulminantes y crónicas de hepatitis[19]. El pronóstico de la coinfección B y D es benigno, con recuperación y eliminación completa de los virus B y D en hasta el 95% de los casos[20].

En la sobreinfección por el VHD en pacientes con HBsAg sintomáticos o asintomáticos, con o sin signos serológicos de replicación del VHB, el pronóstico es más serio. Entre los portadores del VHB, el VHD encuentra antigenemia del VHB preexistente en los hepatocitos, una condición ideal para que el virus D inicie una replicación intensa y explosiva y, en consecuencia, produzca daño hepático severo[21]. Independientemente de la gravedad de la sobreinfección por el VHD, no existen diferencias clínicas y bioquímicas distintas de la hepatitis aguda debido a la coinfección por VHB + VHD[22]. Sin embargo, el pronóstico es bastante diferente y, en la sobreinfección, la tasa de cronicidad se vuelve significativamente más alta (80%) que en la coinfección (3%) o en la hepatitis B clásica.

En los pacientes adultos con HBsAg e infectados por el VHD el período de progresión a cronicidad varía de dos a seis años. En los niños la evolución a la cronicidad ocurre más rápidamente[23]. En los pacientes con enfermedad hepática crónica por el VHB preexistente, la sobreinfección por el VHD empeora la condición clínica, bioquímica e histológica. Se ha sugerido la participación del VHD en la oncogénesis hepática, pero la asociación del VHD con hepatocarcinoma no parece ser frecuente.

Sin embargo, la sobreinfección por el VHD en niños y jóvenes con el VHB puede acelerar la progresión a cirrosis hepática y, en consecuencia, presentar un riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma.

En Brasil, a pesar de que la infección ocurre en los jóvenes, no hubo una prevalencia significativa del virus delta en el carcinoma de hígado[24]. En las regiones tropicales, las formas fulminantes de hepatitis —que generalmente afectan a niños y adultos jóvenes— tienen características histopatológicas diferentes de los patrones clásicos de otros virus (necrosis hepática masiva), como se informó en el norte de Sudamérica[25] y en África[26]. Solo ocasionalmente, en los países desarrollados se observa esta misma forma peculiar de hepatitis fulminante delta[27].

En la forma fulminante de hepatitis D, que ocurre en países tropicales, se observa la presencia de necrosis eosinofílica, esteatosis microvesicular (células "en mórula") y de AgVHD en el núcleo de los hepatocitos[28]. Más adelante, se percibió que dicho patrón histopatológico no era patognomónico de superinfección por el VHD, pero también puede ocurrir en formas fulminantes de hepatitis, sea por coinfección aguda por VHB + VHD o por otros virus hepatotrópicos, como hepatitis A, B y C[20]. Actualmente se sugiere que la evolución y el pronóstico de la infección por el VHD dependen esencialmente de los genotipos virales, tipos 1 a 8, con especial importancia del genotipo 3[30].

Un estudio descriptivo y comparativo entre pacientes coinfectados con los genotipos 1 y 3 del VHB y delta evaluó el perfil de 92 moléculas inflamatorias sistémicas, y los resultados mostraron que los pacientes infectados con el VHD-G3 tenían niveles séricos más altos en la mayoría de las citocinas y quimiocinas de perfil proinflamatorio[30].

HEPATITIS FULMINANTE DELTA

En Europa y Estados Unidos, la hepatitis fulminante delta suele tener un curso muy parecido al de las hepatitis fulminantes por otros virus hepatotrópicos. El diagnóstico es serológico y también basado en biología molecular, junto con el cuadro clínico. Las formas peculiares como la hepatitis de Lábrea y la hepatitis espongiocítica de África central hicieron que los investigadores propusieran inicialmente la hipótesis de una posible asociación de un agente tóxico del bosque tropical en la patogénesis de esta enfermedad. Esta idea fue cuestionada más tarde por Bensabath et al., quienes en la década de 1980 demostraron una fuerte asociación entre esta enfermedad y la infección por el virus de la hepatitis B y delta en la región amazónica[31]. Durante el mismo periodo, Lesbordes et al. describieron la existencia de un síndrome similar asociado con los virus B y delta en la República Centroafricana, también en una región de selva ecuatorial[32]. La principal consecuencia clínica de la infección aguda por el VHD es la tendencia a la forma fulminante de la enfermedad, porque el portador del virus B ya puede tener algún deterioro de la reserva funcional del hígado y, cuando se sobreinfecta, descompensará su enfermedad de base. El paciente crónicamente infectado por el VHD tiende a evolucionar más gravemente, progresando de manera más acelerada a cirrosis hepática[28].

El VHD predomina en la cuenca

mediterránea de Europa y especialmente en el norte de África. Curiosamente, en América del Sur la infección por el VHD está restringida a la región amazónica, donde hay áreas de alta prevalencia del VHB[33]. Desde la década de 1930 se ha identificado una enfermedad misteriosa que consiste en una insuficiencia hepática fulminante con manifestaciones hemorrágicas y muerte rápida en poblaciones de la región amazónica. Esta forma peculiar de hepatitis delta se describió por primera vez en Brasil, donde recibió el nombre de fiebre de Lábrea por predominar en la ciudad de este nombre, región del Alto Purús. Posteriormente se describió la fiebre de Lábrea en áreas de la selva amazónica ubicadas en Perú, Colombia (Santa Marta) y Venezuela.

En los años 70, Barberino et al. investigaron a algunos de estos pacientes con hepatitis fulminante y realizaron biopsia hepática a 9 de ellos, obteniendo material cuyo estudio histopatológico permitió definir las características de esta enfermedad, una forma peculiar de hepatitis con poca necrosis hepatocelular y poca actividad inflamatoria[34].

También se ha descrito otra forma similar de la enfermedad en el bosque ecuatorial africano, donde afectó a individuos jóvenes y tuvo una alta tasa de mortalidad, similar a los casos descritos en la región amazónica[35].

Estos informes presentaron una imagen histológica peculiar, con necrosis hepatocelular moderada, balonización hepatocelular, con hepatocitos agrandados que contienen en sus citoplasmas gotas de grasa rodeando el núcleo. Estas células se llamaron células mórula debido a su aspecto morfológico[28].

Los autores franceses prefirieron el nombre de hepatitis espongiocítica debido a los casos estudiados en el bosque ecuatorial africano, la que es similar clínica e histológicamente a la fiebre de Lábrea[36].

Los estudios epidemiológicos realizados en Brasil, Colombia, Venezuela y otras regiones de América del Sur, además de la República Centroafricana, determinaron que el virus delta sería el principal responsable de los casos de hepatitis de Lábrea o hepatitis espongiocítica. La sobreinfección por el virus delta se observó en el 50 al 80% de los casos de hepatitis fulminante espongiocítica en América Latina y la República Centroafricana[37].

Por otro lado, el cuadro histológico de este síndrome no se observó en otras sobreinfecciones delta en los Estados Unidos, en la Amazonía occidental e incluso en Europa, lo que demuestra la peculiaridad de esta forma clínica. Mediante un estudio de modelo animal (Marmotta monax)[36] se describió la transmisión de esta forma peculiar de hepatitis delta a animales infectados con el virus de la hepatitis de la marmota. Se ha demostrado una característica de la cepa viral infecciosa que probablemente sea una cepa mutante delta más patógena. Casey et al. y Tang et al. también identificaron que las alteraciones en el genoma del virus delta y en el antígeno delta probablemente intervinieron en el cambio de comportamiento de este agente etiológico, aumentando su patogenicidad[38-39].

La reproducción experimental de este síndrome para la verificación del posible papel de una cepa específica del VHD se realizó mediante la inoculación de extractos de suero hepático de pacientes africanos

(Bangui, República Centroafricana) que murieron de este síndrome en una especie de marmota americana. Los resultados obtenidos se compararon con los de animales inoculados con una cepa de referencia del VHD salvaje y con otros que recibieron material de un caso fulminante de VHD europeo. Después de la inoculación inicial, los animales que recibieron inóculos africanos tuvieron una seroconversión tardía de anti-VHD, alta mortalidad y mostraron la presencia de espongiocitos en estudios histológicos; mientras que los otros animales tuvieron una evolución clásica de sobreinfección por el VHD. Además, la inoculación con la cepa africana causó menos inhibición de la replicación viral, así como una expresión citoplasmática más prominente del agVHD, en contraste con los animales que recibieron otra inoculación. Experimentos posteriores mostraron resultados similares. Estos resultados sugieren que la forma peculiar de hepatitis fulminante causada por la infección por el VHD puede reproducirse experimentalmente y puede estar específicamente relacionada con una cepa más patógena[36].

La infección por el VHD sigue siendo un grave problema de salud pública en la Amazonía. Hay pocos datos sobre los aspectos biomoleculares de la coinfección por VHB / VHD en esta región. Entre marzo de 2006 y marzo de 2007 se llevó a cabo un estudio con 92 pacientes con IgG positivo para HBsAg / anti-VHD positivo en los centros de referencia de hepatitis de Porto Velho, Rio Branco y Cruzeiro do Sul (Brasil), con el objetivo de genotipar los virus de la hepatitis D y B entre los infectados. El genotipo del VHD se pudo determinar en 90 pacientes, mientras que el genotipo del VHB en 74 muestras. El subgenotipo F2 del VHB fue más frecuente (40,2%), seguido de los subgenotipos A1 (15,2%) y D3 (8,7%), mientras que 16,4% era de otros genotipos y subgrupos. Sorprendentemente, el genotipo 3 del VHD (VHD-3) se halló en todos los pacientes infectados con VHB/VHD que pudieron ser genotipados, lo que confirma que el VHD-3 puede estar asociado con genotipos que no son F-VHB. El VHD-3 se encontró en 29,3% de los pacientes y a menudo se asoció con genotipos no F-VHB con cepas no mutantes con significación estadística (P <0,001), lo que sugiere que la mutación puede facilitar la asociación del VHD-3 con el genotipo no F-VHB[28]. Se ha demostrado que el genotipo VHD-3 prevalece en la Amazonía brasileña. Este genotipo está relacionado con la mayor agresividad del VHD[40].

En un estudio en el que participaron 63 pacientes coinfectados con el genotipo 3 del VHB-VHD, Campos et al. demostraron que aquellos con fibrosis avanzada o cirrosis diagnosticados mediante biopsia hepática tenían niveles más altos de citocinas y quimiocinas relacionadas con el reclutamiento y la activación de células del sistema inmune innato y procesos inflamatorios. El mantenimiento de una respuesta inmune de perfil Th1 con expresión de citocinas inflamatorias parece estar implicado en la evolución clínica de la enfermedad hepática causada por el VHD-3 y en la mayor gravedad del daño hepático[30].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricó S, Crivelli O, Trepo CG, Bonino F, et al. Immunoflorescence detection of a

new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977;18:997-1003.

2. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7(1):31-40. [doi: 10.1038/nrgastro.2009.205. PMID:20051970].

3. Wang JG, Lemon SM. Hepatitis delta virus antigen forms dimers and multimeric complexes in vivo. J Virol 1993;67:446-54 [PMID:7677957].

4. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. J Viral Hepat 2009;16:883-94.

5. Lai MM. Molecular biologic and pathogenetic analysis of hepatitis delta virus. J Hepatol 1995;22:127-31 [PMID:7602064].

6. Kay A, Melo da Silva E, Pedreira H, et al. HBV/HDV co-infection in the Western Brazilian Amazonia: an intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. J Viral Hepat. 2014;21:921-4.

7. Casey JL. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs. Curr Top Microbiol Immunol 2012;353:123-43 [PMID:21732238 DOI:10.1007/82_2011_146].

8. Dastgerdi ES, Herbers U, Tacke F. Molecular and clinical aspects of hepatitis D virus infections. World J Virol 2012;1:71-8 [PMID:24175212 DOI:10.5501/wjv.v1.i3.71].

9. Lutgehetmann M, Mancke LV, Volz T, et al. Humanized chimeric uPA mouse model for the study of hepatitis B and D virus interactions and preclinical drug evaluation. Hepatology 2012;55:685-94.

10. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016;65:490-8.

11. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. J Clin Microbiol 2010;48:2022-9.

12. Blank A, Markert C, Hohmann N, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. J. Hepatol 2016;65:483-9.

13. Vaillant A, Juteau JM, Lu H, et al. Phosphorothioate oligonucleotides inhibit human immunodeficiency virus type 1 fusion by blocking gp41 core formation. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1393-401.

14. Bernstein DI, Goyette N, Cardin R, et al. Amphipathic DNA polymers exhibit antiherpetic activity in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother 2008;52(8):2727-33.

15. Guzmán EM, Cheshenko N, Shende V, et al. Amphipathic DNA polymers are candidate vaginal microbicides and block herpes simplex virus binding, entry and viral gene expression. Antivir Ther 2007;12:1147-56.

16. Heidrich B, Manns M, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. Current Infect Dis Rep 2013;15:31-8.

17. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:31-40.

18. Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E. et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. Lancet 1987;:469-71.

19. Bensabath G, Hadler SC, Pereira Soares MC, et al. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis – Prevalence and role of fulminant hepatitis in the Amazon basin. JAMA 1987;258:479-83.

20. Niro GA, Smedile A. Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection. Curr Infect Dis Rep 2012;14:9-14.

21. Paraná R, Kay A, Molinet F et al. HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: a preliminary report. Am J Trop Med Hyg 2006;75:475-9.

22. Braga WS, Castilho Mda C, Borges, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. Rev Soc Bras Med Trop 2012;45(6):691-5.

23. Wranke A, Borzacov LM, Paraná, R. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis Delta in different regions world-wide: the Hepatitis Delta International Network (HDIN). Liver Inter 2018;38(5):842-50.

24. Viana S, Paraná R, Moreira RC, et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D in the Western Brazilian Amazon. Am J Trop Med Hyg 2005;73(4):808-14.

25. Braga WS, Brasil LM, Souza A, Melo MS, et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. Epidemiol Serv Saúde [internet] 2004;13(1):35-46.

26. Shadmand E, Baharlou R, Shokouh M Et al. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? Curr Top Microbiol Immunol 2006;307:151-71.

27. Gomes-Gouvea MS, Soares MC, Bensabath G, de Carvalho-Mello IM, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Lábrea black fever) in the Western Brazilian Amazon region. J Gen Virol 2009;90:2638-43.

28. Andrade Z, Lesbordes L, Paraná R, et al. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil -Lábrea hepatitis- and in Central Africa -Bangui hepatitis). Rev Soc Bras Med Trop 1992;25(3):155-60.

29. Botelho-Souza LF, Souza Vieira D, de Oliveira Dos Santos A, et al. (2015) Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: isolation of HDV genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. Intervirology2015;58(3):166-71.

30. Campos MS, Freire S, Schinoni MI. Estudo comparativo dos parámetros

clínicos, epidemiológicos, sorológicos, histológicos e imunológicos de pacientes infectados com o virus da hepatite delta genótipos 1 e 3. Tese de Doutorado, 2018. Universidade Federal da Bahia, Brazil.

31. Bensabath G, Dias LB. Hepatite de Lábrea e outras hepatites em Sena Madureira, Acre e Boca do Acre, Amazonas, Brasil. Rev Inst Med Trop São Paulo.1983;25:182-94.

32. Lesbordes JL, Ravisse, P, Georges AJ., Beuzit Y, Ave P, et al. Role of delta viruses in fulminating hepatitis in Central Africa. Ann Med Intern 1987;138:199-201.

33. 33. Lyra L, Paraná R, Cotrim H. Knoweldge of the pre-core mutation variant of the hepatitis B virus. Am J Gastroenterol 1991;86(12):1851-2.

34. Barberino J. Febre Negra na regiäo de Lábeea (AM): estudo clínico, epidemiológico e histopatológico / The Black Fever from the Lábrea region (Amazonas State). Rev Patol Trop 1983;12(1):53-143.

35. Ayoola EA. Viral hepatitis in Africa in the 90s: facing realities. En: Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T. (eds.). Viral hepatitis and liver disease. Tokyo: Springer, 1994.

36. Paraná R, Gerard F, Lesbordes JL, Pichoud C, Vitvitinsky L, Lyra LG, Trepo C. Serial transmission of spongiocytic hepatitis to woodchucks (possible association with a specific delta strain). J Hepatol 1995;22:468-73.

37. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. Vaccine 1990;8:S10-S23.

38. Casey JL, Gerin JL. Hepatitis D virus RNA editing: specific modification of adenosine in the antigenomic RNA. Hepatitis J Virol 1995;69(12):7593-600.

39. Tang JR, Hantz O, Vitvitski L, Lamelin JP, Parana R, Cova L, Lesbordes JL, Trepo C. Discovery of a novel point mutation changing the HDAg expression of a hepatitis delta virus isolate from Central African Republic. J Gen Virol 1993;74(Pt 9):182748.

40. Paraná R, Lyra M. New hepatitis viruses. Braz J Infect Dis 2000;4(5):214-6.

Hepatitis C recurrente pos-ADD

EZEQUIEL RIDRUEJO ▲, MARCELO SILVA ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 59 años que recibió trasplante renal en 1992 concurre a control por ser portador de hepatitis C crónica. Inició hemodiálisis en 1985 por insuficiencia renal crónica de causa no aclarada. Refiere haber sido transfundido durante alguna de las sesiones de hemodiálisis. No ha tenido cirugías, no consume sustancias ilícitas o alcohol ni se ha tatuado. El examen físico se encuentra dentro de los límites normales, sin estigmas de hepatopatía crónica. Los análisis de laboratorio iniciales revelan glóbulos blancos: 4520/mm^3; hemoglobina: 14 g/dL; hematocrito: 43%; plaquetas 150,000 /mm^3; creatinina: 1.27 mg/dL (eGFR 67 mL/mm); albúmina: 4.1 mg/dL; INR: 1; bilirrubina total: 1.2 mg/dL. La carga viral del VHC es de 4'500,000 UI/ml y su genotipo el 1a. En el año 2016, una elastografía por fibroscan demostró estadio 3 (10.7 kPa).

En septiembre de 2017 inicia tratamiento con Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas. Al final del tratamiento la carga viral resultó negativa, pero doce semanas después de concluido éste tuvo una recaída con carga viral 1'010,000 UI/mL, no pudiendo alcanzar una respuesta viral sostenida (RVS).

Se realiza una prueba de detección de sustituciones asociadas a resistencia (RAS, del inglés resistance-associated substitutions), la que no identifica resistencia a inhibidores de NS5B ni NS5A. Dado lo avanzado de su hepatopatía, en enero de 2019 comienza tratamiento con Sofosbuvir + Velpatasvir. Negativiza la carga viral al final del tratamiento, pero en la semana 12 postratamiento presenta una carga viral de 540,000 UI/mL, no alcanzando una RVS por segunda vez.

Mantiene resultados de laboratorio similares a los iniciales, pero presenta plaquetopenia (90,000 mm^3). La ecografía evidencia esplenomegalia (bazo 145 mm) sin ascitis ni lesiones focales. No se encontró várices esofágicas en la endoscopía, ni estigmas claros de cirrosis al examen físico. En vista de la progresión clínica de su hepatopatía a un estadio de Child-Pugh A 5 puntos, en marzo de 2020 inicia tratamiento con Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la hepatitis C (VHC) ha evolucionado significativamente en los últimos años. Desde la aparición de los antivirales de acción directa (AAD) de última generación, la

tasa de RVS supera el 95-99% en la mayoría de los casos[1]. Si bien el panorama actual es muy alentador, aún queda un pequeño porcentaje (1-5%) de pacientes que no logra alcanzar una RVS y eliminar el VHC. Por lo tanto, el desafío actual es rescatar a los pacientes que fallan a uno o más esquemas de AAD[2].

La falla virológica se asocia a la presencia de RAS, que pueden estar presentes desde el inicio del tratamiento (RAS basales) o adquirirse durante éste[3]. Cuando se administra un AAD, se inhiben en forma completa las variantes salvajes del virus (WT, wildtype en inglés), dando espacio a la aparición de variantes con susceptibilidad reducida, las que tienden a multiplicarse. Aunque inicialmente lo hacen de manera poco eficiente, con el correr del tiempo desarrollan sustituciones de aminoácidos compensatorias o secundarias, las que poseen mayor aptitud para replicar (del inglés fitness-associated substitutions), aumentando la capacidad de la variante resistente. Estas variantes resistentes de mayor capacidad replicativa pueden aparecer durante el tratamiento (breakthrough) o después de su finalización (recaída). Estas sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia deben llamarse RAS, y las variantes virales que portan estas RAS (y, por lo tanto, tienen una susceptibilidad reducida al AAD) deben llamarse "variantes resistentes" [3].

En los estudios de registro de los AAD y en los de vida real, la tasa de prevalencia de las RAS basales ronda el 5-15%, y su presencia podría asociarse a una reducción de la RVS[4-6]. El impacto adverso de estas RAS podría eventualmente mejorarse prolongando la duración del tratamiento u optimizando los regímenes de AAD. Sin embargo, esto no siempre es aplicable clínicamente, dado que una proporción considerable de los fallos del tratamiento se debe a las RAS que se adquieren durante este[7,8]. El impacto clínico de las RAS, por lo tanto, depende del genotipo del VHC y de la combinación de AAD administrada, variando su eficacia de acuerdo con el tipo de

TABLA 1. *RAS más comunes clínicamente importantes según el AAD y genotipo, y según el cambio en la concentración efectiva (CE50).*

	GT 1a				GT1b		GT3	
	M28T	Q30R	L31M/V	Y93H/N	L31V/L	Y93H/N	A30K	Y93H
Ledipasvir	>20x	>100x	>100x	>1000x	>100x 50x	>1000x/-	ND	ND
Daclatasvir	>100x	>1,000x	>100x >1000x	>1000x >10,000x	>20x	>20x	>20x	>20x
Elbasvir	>10x	>10x	>10x >100x	>100x	<10x	>10x/-	50x	>100x
Velpatasvir	<10x	<3x	>20x	>100x >1000x	<3x	<3x/-	50x	>100x
Pibrentasvir	<5x	<5x	<5x	<10x	<5x	<5x	<5x	<5x

Clave de color: verde claro = < 3 veces el cambio de CE50; verde oscuro = < de 10 veces el cambio de CE50; naranja => 10 a 100 veces el cambio de CE50; rojo => de 100 veces el cambio de CE50.

TABLA 2. *RAS clínicamente importantes según el AAD y el genotipo.*

Régimen AAD	**Genotipo**		
	1 a	**1 b**	**3**
Ledipasvir/Sofosbuvir	Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	L31V Y93H	ND
Elbasvir/Grazoprevir	M28A/T Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	Y93H	ND
Sofosbuvir/Velpatasvir	ND	ND	Y93H

RAS identificado (tablas 1 y 2).

Aun en el contexto de una tasa de falla al tratamiento baja (2%), el número de pacientes que necesitarán retratamiento es considerablemente alta dada la enorme cantidad de pacientes tratados con AAD debido a la infección por el VHC en todo el mundo4-8. Actualmente, ninguna de las principales guías internacionales de tratamiento recomienda investigar la existencia de RAS antes de iniciar tratamiento con AAD, aunque podrían hacerse ciertas excepciones en algunos casos en particular[9,10].

Con los nuevos AAD pangenotípicos (GLE/PIB y SOF/VEL), la tasa de fallo es aún menor que con los AAD usados anteriormente. Debido a que en nuestra región hemos utilizado todo tipo de AAD, la falla es una posibilidad real, por lo que resulta imperativo un seguimiento adecuado de los pacientes luego de finalizado el tratamiento. Desde el punto de vista práctico, ante la falla a un tratamiento con AAD, existen dos posibilidades:

1. Determinar la RAS y ajustar el nuevo régimen de AAD de acuerdo con ese resultado.
2. Realizar tratamiento empírico con AAD según las guías de práctica clínica.

La opción dependerá de si está disponible la investigación de las RAS, del acceso real a los AAD indicados ante la falla y de la preferencia del médico tratante. Teniendo todos los AAD disponibles, no es indispensable realizar el testeo de RAS ya que se cuenta con opciones de tratamiento muy eficaces, independientemente del resultado de dicho estudio.

Dos ensayos de fase III (POLARIS-1 y POLARIS-4) demostraron la seguridad y eficacia de la combinación Sofosbuvir, Velpatasvir Y Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) durante 12 semanas en pacientes que no lograron RVS, incluyendo en aquellos tratados con inhibidores de proteasa NS3A4 y/o NS5A[11]. En el estudio POLARIS-1, que incluyó a pacientes con falla a inhibidores de NS5A, de los cuales 46% tenía cirrosis, la tasa global de RVS del retratamiento fue de 96% (253/263; 1 breakthrough y 6 recaídas). Como es de esperar, los pacientes cirróticos tuvieron menor RVS que los no cirróticos (93% frente a 99%, respectivamente). Un dato importante fue que ni el genotipo del VHC, ni el perfil de la RAS al inicio del

retratamiento influyeron en la RVS[11,12]. El estudio POLARIS-4, a diferencia del anterior, no incluyó a pacientes con falla a inhibidores de NS5A, siendo igual la tasa de cirrosis (46%). En este estudio, la tasa global de RVS del retratamiento con SOF/VEL/VOX por 12 semanas fue de 98% (178/182; 1 recaída), comparada con 90% (136/151; 1 breakthrough y 12 recaídas) en los pacientes retratados con SOF/VEL por 12 semanas[11,12]. Varios estudios de vida real confirmaron las altas tasas de RVS logradas con la combinación de SOF/VEL/VOX, independientemente del sexo del paciente, índice de masa corporal, genotipo del VHC y valor basal del VHC-RNA[13-16].

Otra estrategia eventual para el tratamiento de pacientes portadores de variantes resistentes es la administración de la combinación de Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB). El estudio MAGELLAN-1 mostró que la combinación de GLE/PIB no presenta una barrera lo suficientemente alta a la resistencia para lograr tasas óptimas de RVS en pacientes previamente tratados con AAD[17]. El estudio incluyó a 177 pacientes y la RVS se logró en el 89% (39 de 44) y en el 91% (43 de 47) de los pacientes que recibieron 12 y 16 semanas de GLE/PIB, respectivamente. La recaída virológica ocurrió en el 9% (4 de 44) de los pacientes tratados por 12 semanas; y como dato sobresaliente debemos mencionar que no hubo recaídas con 16 semanas del mismo tratamiento. En los pacientes que fallaron, se observó RAS inducidas por el tratamiento en la región NS3 (9 pacientes) y NS5A (10 pacientes). El tratamiento previo con un único inhibidor (proteasa NS3 o NS5A) no tuvo ningún impacto en la RVS, mientras que el tratamiento con ambos inhibidores sí se asoció a una tasa de RVS más baja[17].

Por lo tanto, la combinación de SOF/VEL/VOX aparece como el tratamiento de elección para el retratamiento de los pacientes que no lograron una RVS después de un curso de tratamiento con AAD. En general, la combinación GLE/PIB no está indicada en el retratamiento de pacientes que fallaron a un régimen previo con DAA, particularmente si este régimen contenía un inhibidor de NS5A[9,10].

Un escenario aún más complejo se presenta ante la falla a combinaciones que contengan los AAD pangenotípicos de última generación GLE/PIB y SOF/VEL/VOX.

SOF/VEL/VOX se utilizó en 31 pacientes con falla a GLE/PIB, alcanzando una RVS del 94% a pesar de que el 90% de ellos tenía RAS en la región NS5A[18]. Por otro lado, en el estudio MAGELLAN-3 aún en marcha, 23 pacientes que fallaron a GLE/PIB y recibieron tratamiento con SOF/GLE/PIB combinado con Ribavirina alcanzaron una RVS del 96%, a pesar de que el 91% de ellos tenía RAS en la región NS5A[19].

En los pacientes particularmente difíciles de curar, previamente tratados con inhibidores de NS5A, las combinaciones de SOF/VEL/VOX y de Sofosbuvir más GLE/PIB podrían teóricamente optimizarse con la adición de Ribavirina y/o la extensión de la duración del tratamiento de 16 a 24 semanas. Sin embargo, a la fecha no existen datos que apoyen estas indicaciones, las que deben ser individualizadas y definidas por equipos multidisciplinarios de expertos. Para ello, habrán de tenerse en cuenta múltiples parámetros al inicio del retratamiento, incluida la gravedad de la enfermedad hepática y/o las manifestaciones extrahepáticas, los cursos de tratamiento previos sin éxito y los perfiles de RAS, entre otros muchos factores. Es importante poner de relieve que la presencia de cirrosis descompensada anulará el uso de regímenes basados en inhibidores de proteasa, destacando la necesidad de instituir un retratamiento lo antes posible[9].

La elección de los AAD en el tratamiento de la falla dependerá principalmente del régimen administrado previamente, aunque también hay que tener en cuenta el genotipo y la presencia de cirrosis. Actualmente, la enorme mayoría de pacientes reciben un tratamiento que incluye inhibidores de NS5A. El esquema de primera elección en los pacientes no respondedores a un inhibidor de NS5A, en todos los genotipos sin cirrosis y con cirrosis compensada, es SOF/VEL/VOX. En algunos casos especiales tratados con esquemas que no contengan inhibidores NS5A, o si el esquema SOF/VEL/VOX no estuviera disponible, podrían usarse algunas alternativas. En la tabla 3 se describen los esquemas alternativos disponibles en caso de falla a NS3/4A, inhibidores no NS5A e inhibidores NS5A, según el genotipo y la presencia de cirrosis.

TABLA 3. *Esquemas de tratamiento en pacientes no respondedores a AAD.*

Población	**No cirróticos**		**Cirróticos compensados**	
	Régimen	**Duración (sem)**	**Régimen**	**Duración (sem)**
No respondedor a inhibidor NS3/4A (BOC, TVR, SIM combinado con PegIFN)				
GT 1a o 1b	GP	12	GP	12
GT 1a o 1b	LDV/SOF	12		
GT 1a o 1b	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
No respondedor a inhibidor *no* NS5A (SOF combinado con inhibidor de NS3/4A)				
GT 1a	GP	12	GP	12
GT 1a	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT 1b	GP	12	GP	12
GT 1b	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1b	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
No respondedor a inhibidor NS5A				
GT 1a o 1b	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT 1a o 1b	GP	16	GP	16
GT 2	GP	12	GP	12
GT 2	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT3	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT3	GP	16	GP	16
GT 4	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
No respondedor a GLE/PIB				
GT 1-6	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX + RBV	12
GT 1-6	GP + RBV	16	GP + RBV	16
No respondedor a SOF/VEL/VOX				
GT 1-6	SOF/VEL/VOX + RBV	24	SOF/VEL/VOX + RBV	24
GT 1-6	GP + RBV	16	GP + RBV	16

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holmes JA, Rutledge SM, Chung RT. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. Lancet 2019;393:1392-4.

2. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. Gastroenterology 2019;156:431-45.

3. Pawlotsky JM. Hepatitis C. Virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70-86.

4. Harrington PR, Komatsu TE, Deming DJ, Donaldson EF, O'Rear JJ, Naeger LK. Impact of hepatitis C virus polymorphisms on direct-acting antiviral treatment efficacy: regulatory analyses and perspectives. Hepatology 2018;67:2430-48.

5. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: prevalence and effect on treatment outcome. J Hepatol 2017;66:910-8.

6. Pérez AB, Chueca N, Macías J, et al. Prevalence of resistance associated substitutions and efficacy of baseline resistance-guided chronic hepatitis C treatment in Spain from the GEHEP-004 cohort. PLoS One 2019;14:e0221231.

7. Dietz J, Susser S, Vermehren J, et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals. Gastroenterology 2018;154:976-88.

8. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1–6 HCV infection treated with Sofosbuvir/Velpatasvir in the phase III studies. J Hepatol 2018;68:895-903.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C - Final update of the series. J Hepatol 2020. Aug 21:S0168-8278(20)30548-1. Epub ahead of print.

10. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 2020;71:686-721.

11. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for previously treated HCV infection. N Engl J Med 2017;376:2134-46.

12. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, et al. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and

Voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. J Hepatol 2018;69(6):1221-30.

13. Da BL, Lourdusamy V, Kushner T, Dieterich D, Saberi B. Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in direct-acting antiviral experienced patients with hepatitis C virus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020. Epub ahead of print.

14. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. Real-world effectiveness of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. J Viral Hepat 2019;26(8):980-90.

15. Degasperi E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Rossi MC, Pasulo L, et al; NAVIGATORE-Lombardia and Veneto Study Groups. Real-life effectiveness and safety of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. J Hepatol 2019;71(6):1106-15.

16. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, et al. Effectiveness and safety of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. J Hepatol 2019;71(4):666-72.

17. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct acting antiviral treatment failure. Hepatology 2018;67:1253-60.

18. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for previous treatment failures with Glecaprevir/Pibrentasvir in chronic hepatitis C infection. Am J Gastroenterol 2019;114(9):1550-2.

19. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed Glecaprevir/Pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. J Hepatol 2019;70:1019-23.

Hepatitis C en coinfectado con hepatitis B, usuario de drogas endovenosas

FERNANDO CONTRERAS ▲, CHRISTIE PERELLO ▲, CYNTHIA CONTRERAS ▲, WILLIAM PÁEZ LUNA ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 50 años con historia previa de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), genotipo 1b, diagnosticada en el año 2005, naive, probablemente adquirida por el uso de drogas intravenosas (heroína durante 35 años). Tras completar estudios de hepatopatía, se detecta serología positiva para el virus de la hepatitis B (VHB) en posible fase de infección aguda.

Niega alergias medicamentosas y de cualquier otra índole; asimismo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cirugías, transfusiones y traumatismos. Exbebedor de alcohol desde el año 2007, con una ingesta diaria de 5 a 6 botellas de cerveza y media botella de ron durante 23 años. Además, fumaba 20 cigarrillos diarios por 35 años hasta el 2019.

Acude por primera vez al centro por edema de los miembros inferiores de aproximadamente cuatro semanas de evolución, que empeora al caminar por largos periodos y mejora al estar en posición de decúbito. No muestra dolor ni alteración en la coloración de la piel en ambos miembros inferiores. Refiere aumento de peso de aproximadamente 60 libras en los últimos 9 meses. Niega pérdida de apetito, fatiga, cefalea, artralgia, alteraciones visuales, endocrinas, cardiopulmonares, gastrointestinales y genitourinarias. No consume medicación habitual.

Examen físico

El examen físico revela a un paciente eupneico, consciente, orientado en las tres esferas. Se destaca únicamente el edema bilateral de miembros inferiores. Talla: 1.86 metros; peso: 119.75 kg; IMC: 34.8 kg/m^2; TA: 110/80; FC: 68. El resto del examen físico no manifiesta alteraciones ni datos de enfermedad hepática crónica. Se aprecia un tórax simétrico, buena expansión y resonancia pulmonar y frémito adecuados. R1 y R2 normales, latido de punta en 5to. espacio intercostal y no presenta ruidos adicionales ni soplos. Abdomen prominente a expensas de tejido adiposo, simétrico. Masas y pulsaciones no visibles. No se perciben cambios característicos de enfermedad hepática crónica, como ictericia, telangiectasias, eritema palmar, distensión abdominal y caput medusae.

Análisis y estudios

Los análisis iniciales de laboratorio mostraron los siguientes valores en el hemograma: hemoglobina: 14.9 g/dL; hematocrito: 44%; VCM: 83.7 fL; HCM: 28.3 pg; RDW-CV: 13.4%; glóbulos blancos: 5.78x10³ µL; plaquetas: 209x103 µL.

Los valores de bioquímica fueron: glucosa: 90 mg/dL; creatinina: 0.9 mg/dL; BUN: 14.6 mg/dL; HDL: 39 mg/dL; LDL: 131 mg/dL; VLDL: 18.2 mg/dL; bilirrubina total: 0.6 mg/dL; bilirrubina directa: 0.2 mg/dL; bilirrubina indirecta: 0.4 mg/dL; ALT: 59 U/L; AST: 32 U/L; fosfatasa alcalina: 104 U/L; GGT: 27U/L; INR: 0.93 segundos; TP: 12,7 segundos; HBsAg positivo; HBeAg positivo; anti-HBc positivo; anti-HBsAg negativo; anti-VHC positivo; anti-VHA total positivo. La carga viral de hepatitis C fue de 330,000 UI/mL, genotipo 1b. PCR-VHB: 760,000 UI/mL, genotipo A. VIH negativo.

TABLA 1. *Resultado de las características genéticas del VHB del paciente.*

Análisis	**Resultado**
Genotipo VHB	A
Mutaciones de polimerasa	No detectado
Mutaciones de BCP	No detectado
Mutaciones de precore	No detectado

La ecografía abdominal indica presencia de infiltración difusa de grasa en el parénquima hepático, grado I. Hígado de volumen normal, contornos regulares, parénquima homogéneo, mostrando un discreto aumento de la ecogenicidad, con adecuada visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma. El lóbulo hepático derecho mide 153.4 mm y el izquierdo 118.9 mm. Las vías biliares intra y extrahepáticas presentan calibres normales. Vesícula biliar distendida, de bordes definidos y contornos regulares, paredes finas, contenido homogéneo, anecogénico. Bazo de aspecto normal, con dimensiones de 109.9 mm. No hay ascitis.

Resultados de la elastografía de transición (Fibroscan): valores de elasticidad hepática de 4.6 kPa, IQR de 0.9, mediana IQR 17%. CAP de 239 dB/m, IQR 58, compatible con F0-F1/S0. Ausencia de fibrosis y esteatosis hepática.

TABLA 2. *Predicción de resistencia/susceptibilidad en el paciente a fármacos antivirales del VHB.*

Drogas antivirales	**Resistencia/Susceptibilidad predicha**
3 TC (Lamivudina o Epvir)	Susceptible
LDT (Telbivudina o Tyzeka)	Susceptible
ADV (Adefovir o Hepsera)	Susceptible
ETV (Entecavir o Baraclude)	Susceptible
TDF (Tenofovir o Zidovudina)	Susceptible

Tratamiento

Con base en los resultados descritos, se inicia primero tratamiento para el VHB con 245 mg al día de Tenofovir disoproxil fumarato, hasta alcanzar niveles de carga viral prácticamente indetectables (tabla 3). Durante el tratamiento, el paciente presentó examen coprológico positivo para Giardia lamblia y Cryptosporidium parvum, que se resolvió de manera exitosa con Tinidazol de 500 mg cada 12 horas por 3 días.

Posteriormente se realizó un plan para iniciar el tratamiento del VHC tras la indetectabilidad del VHB, con la finalidad de disminuir el riesgo de su reactivación. A principios de enero del 2020 se dio inicio al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). El agente elegido fue Sofosbuvir/ Velpatasvir (Epclusa), administrado durante 12 semanas, porque estos fármacos han demostrado ser sumamente efectivos para tratar el genotipo 1b de la hepatitis C en pacientes sin cirrosis. El paciente completó la terapia sin padecer de ningún efecto secundario, alcanzando una respuesta viral sostenida (RVS).

TABLA 3. *Carga viral del VHB durante el tratamiento con Tenofovir.*

Fecha	Carga viral VHB
23/07/2019	760,000 UI/mL
28/08/2019	230,000 UI/mL
07/10/2019	51,000 UI/mL
02/12/2019	800 UI/mL

DISCUSIÓN

El VHB y el VHC constituyen las causas mundiales más frecuentes de enfermedad hepática crónica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay más de 250 millones de personas infectadas por el VHB y más de 70 millones infectadas por el VHC. Aunque ambos virus se replican dentro de los hepatocitos, sus ciclos de vida son totalmente distintos. El VHB es un virus de ADN que se replica en el núcleo de los hepatocitos, mientras que el VHC es un virus de ARN que se replica en el citoplasma. La prevalencia mundial de la infección simultánea por el VHB y el VHC se reporta entre 1-15%.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB

La hepatitis B es una infección vírica del hígado que puede dar lugar tanto a una enfermedad aguda como crónica. En el año 2017, la incidencia mundial de esta infección fue de 1.1 millones de personas.

En las regiones del Pacífico Occidental y África, las tasas de infección en adultos son del 6.2% (115 millones de personas) y del 6.1% (60 millones de personas), respectivamente, siendo estas las de mayor prevalencia de infección por el VHB. En Europa, la tasa de infección en la población adulta es del 1.6% (15 millones de personas). Se estima que en la región de las Américas existen 2.8 millones de personas infectadas

por este virus, de las cuales 2.1 millones viven en América Latina y el Caribe.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) estimaron que en el año 2017 la tasa de incidencia y de prevalencia del VHB fue de 22,200 y de 862,000 personas, respectivamente.

TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN DEL VHB

El VHB se transmite a través de la exposición a la sangre u otros fluidos corporales de personas infectadas. El modo de transmisión predominante varía entre las distintas áreas geográficas. La transmisión vertical de madre a hijo predomina en aquellas donde el VHB tiene una alta prevalencia (p. ej. partes de África subsahariana como África Occidental y Sudán del Sur). El contacto sexual y el uso de drogas intravenosas representan las rutas de transmisión más común en las áreas geográficas que cuentan con una prevalencia intermedia (p. ej. América Latina, América del Sur, Europa del Este) o baja, dentro de los que se incluyen países de América del Norte y Europa Oriental.

El pilar de la prevención del VHB es la vacuna. Se emplean tres dosis: meses 0, 1 y 6. La OMS recomienda administrar la primera dosis de la vacuna a todos los recién nacidos inmediatamente después del parto, idealmente durante las primeras 24 horas de vida. La segunda dosis debe ser administrada en 1-2 meses tras la primera, y la tercera dosis en 6-18 meses. En caso de que la madre del recién nacido esté infectada con el VHB, las dosis deben ser administradas estrictamente de la siguiente forma: la primera durante las primeras 24 horas de vida, la segunda un mes luego del parto y la tercera 6 meses luego del parto (véase el capítulo de P.M. Padilla en este libro). Se recomienda la vacuna del VHB a todas las personas independientemente de la edad, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática avanzada. en donde a los que no responden a la pauta estándar, se recomienda el empleo de doble dosis.

TRATAMIENTO DEL VHB

El tratamiento de la infección crónica por el VHB depende de múltiples factores. Estos incluyen variables clínicas como la presencia o ausencia de inflamación hepática y/o cirrosis, la respuesta inmunológica del paciente a la infección (el estado de antígeno e de la hepatitis B), factores virológicos (p. ej., la carga viral y el genotipo del VHB) y los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad (p. ej., edad >40 y antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular).

Las guías americana y europea recomiendan que se administre terapia a las personas con carga viral del VHB superior a 2000 UI/mL, niveles elevados de ALT y fibrosis hepática, aunque no sea significativa. Los pacientes con cirrosis deben empezar el tratamiento con independencia de su carga viral y de los niveles de ALT. Quienes tengan niveles del VHB por encima de 200,000 UI/mL y niveles elevados de ALT deben empezar el tratamiento independientemente del estadio de su fibrosis.

Las guías de tratamiento recomendadas por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea del Estudio de Hígado (EASL) son muy similares. Ambas

guías concuerdan en que las estrategias de terapia para el VHB crónico incluyen dos tipos de tratamientos: Interferón alfa o análogos de nucleósidos/nucleótidos (Entecavir y Tenofovir). Existen dos tipos de Interferón alfa: el Interferón estándar (IFN) y el Interferón pegilado (PegIFN). La formulación preferida del Interferón alfa es el Interferón-peg alfa-2a y se administra de forma subcutánea: 180 mcg una vez a la semana por 48 semanas. El Interferón pegilado se prefiere en paciente jóvenes imunocompetentes con enfermedad hepática naive, compensada, que no desean estar en tratamiento de largo plazo. Los pacientes que no responden al Interferón alfa deben de ser tratados con análogos de nucleótidos/nucleótidos. Los agentes antivirales análogos de nucleótidos/nucleótidos disponibles son: Entacavir, Tenofovir, Lamivudina, Adefovir y Telbivudine. El Entecavir se prefiere en adultos y adolescentes mayores de 16 años sin previo tratamiento con nucleósidos. La dosis recomendada de 0.5 mg una vez al día por vía oral. La dosis debe aumentarse a 1 mg al día para las personas con enfermedad hepática descompensada y para pacientes que han sido tratados con Lamivudina en el pasado; sin embargo, para estos pacientes se prefiere Tenofovir.

Hay dos formulaciones de Tenofovir: Tenofovir disoproxil fumarato y alafenamida de Tenofovir. Ambos se administran por vía oral. La dosis de alafenamida de Tenofovir es de 25 mg al día y la de Tenofovir disoproxil fumarato es de 300 mg al día. El Tenofovir se puede emplear como terapia de primera línea en pacientes sin tratamiento previo y también en aquellos que han tenido una exposición anterior a antivirales o han desarrollado resistencia a otros análogos de nucleósidos/nucleótidos (p. ej., Lamivudina).

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada deben ser considerados para trasplante hepático. De igual forma, debe iniciarse el tratamiento con antivirales. Existe evidencia científica que demuestra que el tratamiento con antiviral en pacientes con cirrosis descompensada mejora considerablemente la función hepática y aumenta la supervivencia.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VHC

Al igual que el VHB, el VHC puede causar infecciones agudas y crónicas. Hasta un 30% de las personas infectadas por el VHC eliminan el virus de manera espontánea, sin necesidad de tratamiento. Aquellos que no, desarrollarán una infección crónica.

Según la OMS, existen aproximadamente 71 millones de personas infectadas por el VHC en el mundo. Las regiones más afectadas por el VHC son las del Mediterráneo Oriental y Europa, con una prevalencia del 2.3% (15 millones de personas) y 1,5%, (14 millones de personas) respectivamente.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que en las Américas existen 7.2 millones de personas infectadas por el VHC, de las cuales 4.1 millones pertenecen a América Latina y el Caribe.

Por su parte, los CDC calculan en 2.4 millones el número de personas con infección crónica por el VHC en los Estados Unidos. En el año 2017 se reportaron 44,700 casos nuevos casos de infección aguda por el VHC.

Existen 6 genotipos del VHC. El genotipo 1

es responsable de aproximadamente 46.2% de todos los casos a nivel mundial, un tercio del total de los cuales están localizados en Asia Oriental. El genotipo 3 es responsable de aproximadamente 30.1% de los casos, tres cuartos de estos situados en Asia del Sur. Los genotipos 2, 4 y 6 son responsables de la mayoría de los casos restantes a nivel mundial, causando 9.1%, 8.3% y 5.4% de los casos, respectivamente.

TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN DEL VHC

La exposición parenteral al virus es la vía más frecuente de contagio. El virus puede ser transmitido a través del uso de drogas intravenosas, transfusiones sanguíneas, material médico no esterilizado, sobre todo jeringas y agujas. Otra vía de transmisión se da por actividad sexual, aunque el riesgo es muy bajo en comparación con la vía parenteral. Otra forma menos frecuente de transmisión es de madre a hijo. Hasta la fecha no existe una vacuna eficaz contra el VHC; por lo tanto, la prevención depende de la reducción del riesgo de exposición al virus en el entorno sanitario y en las poblaciones de alto riesgo (usuarios de drogas intravenosas y hombres que tienen sexo con hombres).

A todos los pacientes infectados por el VHC se les recomienda tratamiento antiviral de manera inmediata y vacunación contra los virus de la hepatitis A y B, neumococo e influenza.

TRATAMIENTO DEL VHC

Con el actual tratamiento con AAD, el VHC puede ser eliminado en la mayoría de los pacientes. El objetivo de la terapia antiviral es erradicar el ARN viral, que se predice al alcanzar una RVS, definida como un nivel de ARN indetectable a las 12 semanas después de la finalización de la terapia.

La selección del régimen varía según las características del paciente, como la presencia de cirrosis y el historial de tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para identificar el grado de fibrosis hepática mediante ecografía abdominal y Fibroscan. Los fármacos disponibles son los AAD, como los inhibidores de la proteasa NS3/N4A (Simeprevir, Grazoprevir, Paritaprevir, Voxilaprevir), los inhibidores de la polimerasa NS5B (Sofosbuvir, Dasabuvir) y los inhibidores de replicación del complejo NS5A (Ledipasvir, Velpatasvir, Ombitasvir, Daclatasvir, Elbasvir, Pibrentasvir).

Tratamiento simplificado de la hepatitis C crónica con regímenes de fármacos pangenotípicos en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

El manejo del paciente sin cirrosis consiste en Glecaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) tomados con alimentos por un período de 8 semanas, o Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) durante 12 semanas.

El manejo del paciente con cirrosis compensada (Child-Pugh A) consiste en Glecaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) por un período de 12 semanas para pacientes con el VHC de los genotipos 1-6. Otra opción es Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) durante 12 semanas.

Los pacientes infectados con el VHC que tienen cirrosis descompensada deben ser monitorizados para detectar las complicaciones de fallo hepático. Aquellos con fibrosis hepática avanzada o cirrosis

deben someterse a vigilancia para el carcinoma hepatocelular (CHC), que tiene una incidencia de aproximadamente de 1% a 4% por año.

Los regímenes que contienen inhibidores de proteasa (Galceprevir, Simeprevir, Grazoprevir, Paritaprevir, Voxilaprevir) están contraindicados en los pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B o C. Los pacientes con cirrosis descompensada que no están en la lista de espera para trasplante de hígado pueden tratarse con la combinación de dosis fija de Sofosbuvir y Ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 o 6), o la combinación de dosis fija de Sofosbuvir y Velpatasvir (todos los genotipos) con Ribavirina basada en el peso diario (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente). En estos pacientes, la Ribavirina puede iniciarse con una dosis diaria de 600 mg y posteriormente ajustarse según la tolerancia. Este régimen se administra durante 12 semanas.

Los pacientes con cirrosis descompensada que no están en la lista de espera para trasplante de hígado con contraindicaciones para la Ribavirina, o con poca tolerancia a la Ribavirina en el tratamiento, pueden recibir la combinación de dosis fija de Sofosbuvir y Velpatasvir (todos los genotipos) por 24 semanas sin Ribavirina.

INFECCIÓN SIMULTÁNEA VHB-VHC

La prevalencia de la infección simultánea por el VHB y el VHC se reporta entre 1-15% a nivel mundial. Esta infección ocurre de dos formas:

1. Coinfección: cuando ambos virus son adquiridos al mismo tiempo ya que comparten alguna forma de transmisión (común en pacientes con alto riesgo, como los que utilizan drogas intravenosas).

2. Sobreinfección: ocurre en pacientes que tienen historia previa de monoinfección.

El mecanismo de sobreinfección es la forma más común por la cual un paciente puede desarrollar una infección simultánea con estos virus.

Es sumamente importante el tratamiento adecuado de los pacientes que padecen de una infección simultánea por el VHB y el VHC porque tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La monoinfección por el VHB se trata de acuerdo con a los criterios previamente descritos. Se utilizan análogos de nucleósidos/nucleótidos (Lamivudina, Entacavir, Tenofovir) y/o PegIFN. La monoinfección por el VHC se trata principalmente con AAD, como se ha descrito líneas arriba. La terapia con PegIFN tiene actividad antiviral contra ambos virus. La efectividad de esta terapia cuando se combina con Ribavirina es de 35% ante el VHB y de 50-60% ante el VHC.

En la era del Interferón, el tratamiento de elección para los pacientes coinfectados con el VHB y el VHC solía ser Interferón combinado con Ribavirina durante 24-48 semanas, dependiendo del genotipo del VHC. Se reportaban tasas de moderadas a altas de erradicación del VHC y supresión del VHB con esta combinación. Sin embargo, era notorio un rebote en el ADN del VHB en suero después de una disminución.

Actualmente, para las personas coinfectadas por los virus B y C, el tratamiento de la hepatitis C empleando combinaciones de AAD es mandatorio. La efectividad de los AAD es mayor a un 95% contra el VHC. En un estudio recientemente publicado, realizado en pacientes taiwaneses coinfectados por el VHB y el VHC, la media de los niveles de HBsAg antes del tratamiento con AAD fue de 73.3 IU/mL, la cual disminuyó a 16.2 IU/mL después del tratamiento. Sin embargo, los pacientes coinfectados con el VHB y el VHC tratados con AAD están en riesgo de una reactivación de la infección por el VHB, con un aumento en los niveles de HBsAg tras finalizar la terapia. Los pacientes con cirrosis tienen un mayor riesgo de reactivación clínica del VHB con fallo hepático y muerte, aunque se inicie terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos al momento de la reactivación. Por este motivo, en el caso de los pacientes con presencia de HBsAg y ADN-VHB positivo se debe administrar una profilaxis concurrente con análogos de nucleósidos/nucleótidos cuando se inicia el tratamiento con los AAD.

En el estudio de Ming-Lun Yeh et al., realizado en pacientes taiwaneses, 38% de aquellos que recibieron terapia con AAD sin profilaxis con análogos de nucleosidos/nucleótidos tuvieron una reactivación del VHB al finalizar el tratamiento. El riesgo de reactivación del VHB después de la terapia con AAD fue mucho mayor en los pacientes con valores iniciales de HBsAg ≥10 IU/mL, en comparación con los que tenían valores menores. En el mismo estudio, ninguno de los pacientes coinfectados que recibieron profilaxis con análogos de nucleosidos/nucleótidos tuvo una reactivación del VHB.

En los pacientes coinfectados con el VHB y el VHC, la carga viral del VHB suele ser baja o indetectable, aunque puede fluctuar de forma variable. Estos pacientes deben ser cuidadosamente caracterizados por el estatus de replicación de ambos virus:

- Los pacientes que cumplen con los criterios estándar para iniciar tratamiento contra el VHB deben recibir monoterapia para disminuir los niveles de la carga viral de dicho virus.
- Cuando el ARN del VHC es detectable, se debe iniciar terapia con AAD siguiendo las mismas reglas que se aplican a los pacientes con monoinfección por el VHC, añadiendo medidas de prevención con base en el estatus de la infección por el VHB.
- Los pacientes con el HBsAg positivo deben recibir terapia profiláctica con análogos de nucleósidos/nucleótidos hasta 12 semanas después de haber finalizado la terapia contra el VHC con AAD, para disminuir el riesgo de reactivación del virus.
- En los pacientes con HBsAg negativo y HBcAb positivo, los niveles de ALT deben ser monitorizados mensualmente durante el tratamiento con AAD. En caso de que el ALT no se normalice o aumente, se debe reevaluar el estado del HBsAg y la carga viral del VHB, y si al menos uno de los dos es detectable, se debe añadir al tratamiento un nucleósido/nucleótido inhibidor de la transcriptasa reversa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mavilia MG, Wu GY. Coinfección de VHB-VHC: interacciones virales, manejo y reactivación viral. Revista de Hepatología Clínica y Traslacional.

XIA & HE Publishing Inc.; 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160312/#b1

2. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-C

3. Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Preguntas y respuestas sobre la hepatitis C para profesionales de la salud; 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#Ref01

4. OPS. Hepatitis. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=24&Itemid=40749&lang=en

5. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-B

6. OPS/OMS. OPS/OMS alienta a los países de las Américas a actuar para reducir las muertes por hepatitis y mejorar la prevención y el tratamiento. Pan American Health Organization / World Health Organization; 2016. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12334:opsoms-alienta-paises-americas-reducir-muertes-por-hepatitis&Itemid=1926&lang=es

7. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. Aliment Pharmacol Ther 2017;46(11-12):1054-60.

8. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67(4):1560-99.

9. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30(12):2212-9.

10. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Ann Intern Med 2017;166(11):792-8.

11. Orientación sobre el VHC: Recomendaciones para realizar pruebas, controlar y tratar la hepatitis C. Orientación sobre el VHC. Disponible en: https://www.hcvguidelines.org/

12. Hagan H, Pouget ER, Des DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. Am J Epidemiol 2008;15(168):1099-109.

13. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet 2011;378(9791):571-83.

14. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin

Gastroenterol Hepatol 2014;12:16-26.

15. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. Practice Guidelines 2020. Disponible en: https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2820%2930548

16. Organ Procurement and Transplantation Network OPTN. Disponible en: https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator/.

17. Smolders EJ, Burger DM, Feld JJ, Kiser JJ. Review article: clinical pharmacology of current and investigational hepatitis B virus therapies. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:231-43.

18. EASL 2017 Guías del manejo de infección por el VHB. Disponible en: http://www.journal-ofhepatology.eu/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jhepat/JHEPAT6473onlineversiopdf

19. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B questions and answers for health professionals; 2020 Disponible en: https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#treatment

20. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386(10003):1546-55.

21. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM, High Pr. Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med 2017;167(11):794-804.

22. Lok AS, McMahon BJ, Brown Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63(1):284-306.

23. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1(3):185-95.

24. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1(3):196-206.

25. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from Tenofovir disoproxil fumarate. J Gastroenterol Hepatol 2019;34(11):2004-10.

26. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8(5):275-84.

27. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology 2002;123(3):719-27.

28. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. Hepatology 2001;34(2):411-6.

29. Schmidt AJ, Falcato L, Zahno B, Burri A, Regenass S, Müllhaupt B, et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection? BMC Public Health 2014;14:3.

30. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections 2003. Curr Opin Hematol 2003;10(6):412-8.

31. Zibbell JE, Iqbal K, Patel RC, Suryaprasad A, Sanders KJ, Moore-Moravian L, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years - Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006-2012. Morb Mortal Wkly Rep 2015;64(17):453-8.

32. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. N Engl J Med 2014;370(17):1594-603.

33. Poordad F, Lawitz E, Kowdley K, Cohen D, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:45-53.

34. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44.

35. Rosen HR. Chronic hepatitis C infection: N Engl J Med 2011;364:2429-38.

36. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir fixed-dose combination with and without Ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014;383(9916):515-23.

37. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor Sofosbuvir plus the NS5A inhibitor Ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology 2014;146(3):736-43.

38. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. N Engl J Med 2018;378(4):354-69.

39. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus Pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2017;17(10):1062-8.

40. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015;373(27):2599-607.

41. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, et al. Sofosbuvir with Velpatasvir in treatment-naive noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis C virus infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;163(11):818-26.

42. Potthof A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with Pegylated interferon-a2b and Ribavirin. Scand J Gastroenterol 2009;1487-90.

43. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis c treated with direct-acting antiviral agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(1):132-6.

44. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. Hepatology 2015;61(6):1809-20.

45. Kim YJ, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, Yim HJ, et al. Clinical features and treatment efficacy of Peginterferon alfa plus Ribavirin in chronic hepatitis C patients coinfected with hepatitis B virus. Korean J Hepatol 2011;17(3):199-205.

46. Liu C-J, Chuang W-L, Lee C-M, Yu M-L, Lu S-N, Wu S-S, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. Gastroenterology 2009;136(2):496-504.

47. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of Pegylated interferon-alpha2b and Ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. J Hepatol 2008;49(5):688-94.

48. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. Liver Transpl 2000;6(4):440-2.

49. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2015;61(1):77-87.

50. Ming-Lu Yeh, Huang C-F, Huang C-I, Holmes JA, Hsieh M-H, Tsai Y-S, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection. J Hepatol 2020;73(1):62-71.

Compromiso hepático en pacientes con COVID-19

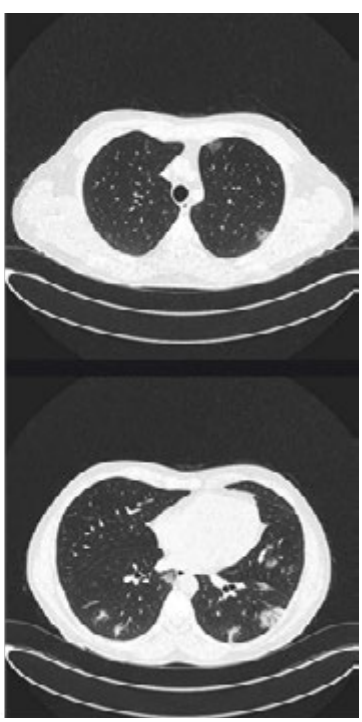
MARTÍN TAGLE ARRÓSPIDE ▲, SANTIAGO BELTRÁN FLORES ▲,
EZEQUIEL RIDRUEJO ▲, MANUEL MENDIZABAL ▲, ALEJANDRO DESMAISON IBARRA ▲,
FRANCO MURILLO CHÁVEZ ▲, MIGUEL PINEDO TRUJILLO ▲

CASO CLÍNICO 1

Paciente varón de 55 años sin antecedentes patológicos de importancia acude a emergencia por cuadro clínico de 5 días de evolución, caracterizado por malestar general, mialgias y sensación de alza térmica no cuantificada que cede con el uso de Paracetamol. Por las características de sus síntomas, se realiza la prueba de PCR-RT-COV-2 y se ordena tomografía pulmonar, la que evidencia escasos cambios inflamatorios (Figura 1), optándose por el manejo ambulatorio. Los síntomas persisten y, 3 días después, el paciente acude a emergencia por presentar disnea a pequeños esfuerzos.

FIGURA 1

FIGURA 2



En emergencia se repite la tomografía pulmonar, la que revela múltiples áreas en vidrio deslustrado (figura 2); concomitantemente, se evidencia hipertransaminasemia (AST: 119 U/L, ALT: 165 U/L), INR levemente prolongado (1.24), ferritina elevada (766 ng/mL), PAFI 320, proteína C reactiva 13mg/dL. Por las características clínicas, de laboratorio y de imágenes, el paciente es hospitalizado.

Se inicia tratamiento con dosis profilácticas Enoxaparina; Ceftriaxona, Hidroxicloroquina y Azitromicina. El paciente evoluciona favorablemente, no llega a requerir oxigenoterapia, y cuando los parámetros inflamatorios disminuyen, se indica el alta al día 7 de hospitalización.

CASO CLÍNICO 2

Paciente varón de 62 años con antecedente de sobrepeso acude a emergencia por cuadro de 6 días de evolución caracterizado por malestar general, anosmia y disgeusia, al que se agrega disnea a esfuerzos moderados el día de ingreso. La tomografía de tóxax tomada en emergencia muestra áreas en vidrio deslustrado a predominio de lóbulos inferiores (figura 3). Se obtiene perfil de laboratorio (tabla 1) y se decide hospitalizar al paciente, iniciándose Hidroxicloroquina, Azitromicina, Ceftriaxona y Paracetamol.

El paciente evoluciona de manera tórpida y requiere aporte de oxígeno el tercer día de hospitalización, logrando saturación de oxígeno de 95% con cánula binasal. Al día 10 su condición empeora, evidenciada por el perfil de laboratorio y respiratorio, por lo que se decide su traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Durante su estadía en UCI evoluciona de manera desfavorable tanto clínica, laboratorial como radiológicamente (figura 4) y recibe Tocilizumab, Enoxaparina dosis plena, antibioticoterapia y ventilación mecánica. Pese a los esfuerzos, el paciente fallece el día 37 de hospitalización.

TABLA 1

	INGRESO	DÍA 10	DÍA 37
PAFI	428	220	72
AST(U/dL)	30	49	150
ALT (U/dL)	23	77	98
FERRITINA (ng/mL)	416	1046	1421
DIMERO D (ug/mL)	0.20	4.93	1.26
GGTP	-	288	228
Proteína C	4.6	22	1.47
INR	-	1.23	-

FIGURA 3

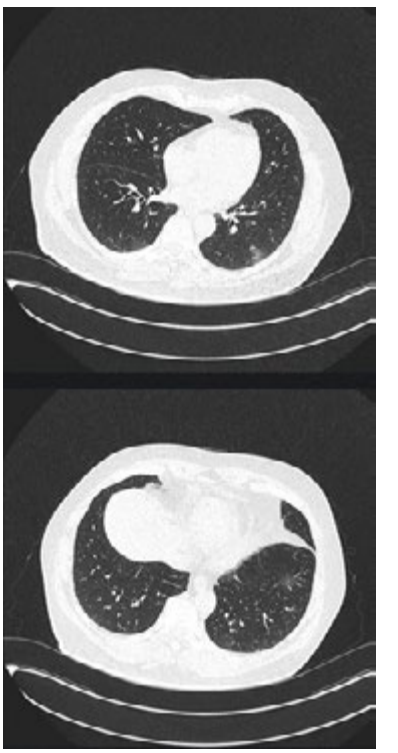


FIGURA 4

ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLOGÍA

En diciembre de 2019, en China se reportaron 27 casos de neumonía severa con falla respiratoria y muerte en personas que habían asistido a un mercado en Wuhan[1]. Un mes después se identificó al agente causal. Se le denominó SARS CoV-2 por su similitud con el virus causante del síndrome de distress respiratorio severo agudo (SARS, por sus siglas en inglés), causante de la epidemia en el año 2012. Se postula que este virus reside predominantemente en murciélagos y tiene como hospedero intermediario al pangolín, un animal salvaje comercializado en los llamados "mercados húmedos" (por la venta de animales vivos) y su consecuente exposición a fluidos (sangre, orina, heces). La OMS definió a la enfermedad causada por el virus SARS CoV-2 como COVID-19 (Corona Virus Disease 2019)[2].

Entre los meses de enero y marzo de 2020, la infección se expandió agresivamente por casi todo el continente europeo y los Estados Unidos, hasta que finalmente el 11 de marzo la OMS la declaró como una pandemia. Al momento de la revisión final de este capítulo (4 de diciembre de 2020), 220 países habían reportado ocurrencias de COVID-19, con un total de 66'357,096 casos detectados, 1'527,087 muertes y 45'938,980 casos recuperados. Estados Unidos de Norteamérica encabeza tanto la lista de casos (14'775,308) como de muertes (285,668)3,4. El Perú ocupa el puesto 15, con 970,860 casos y 36,195 muertes[3].

Si bien es cierto que alrededor del 85% de pacientes tendrá síntomas leves y pasajeros (fiebre, dolor de garganta, tos, anosmia, disgeusia, malestar general), un 15% desarrollará alguna forma de afección pulmonar más severa y requerirá a veces hospitalización, y aproximadamente un 5% tendrá un curso tórpido, requiriendo internamiento en unidades de cuidados intensivos con ventilación mecánica[5]. Una proporción variable de los pacientes, que puede llegar hasta un 60%, puede exhibir síntomas digestivos como anorexia, diarrea, náuseas, vómitos y también elevación de aminotransferasas[6]. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2) localizado en el epitelio pulmonar, pero también abundante en el intestino, colangiocitos y hepatocitos, hace que la proteína spike del virus tenga afinidad por dichos órganos para su invasión y posterior replicación[7].

En este capítulo cubriremos los aspectos más relevantes para la práctica del gastroenterólogo y el hepatólogo relacionados con los pacientes con hepatopatías agudas y crónicas en el contexto de esta pandemia.

COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS EN EL COVID-19

En un estudio retrospectivo realizado en Nueva York en 1059 pacientes adultos diagnosticados con SARS-CoV-2 por método molecular (reacción en cadena de polimerasa, PCR), Hajifathalian et al.[8] informaron que un 62% presentó alguna alteración en las pruebas de injuria hepática. En dicha serie no reportaron elevación significativa de bilirrubina o fosfatasa alcalina, y tampoco hubo casos de insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, pese a que la elevación promedio de AST y ALT no fue tan significativa (ALT 50 U/L, AST 60 U/L), fue el segundo factor predictor más importante de severidad, riesgo de ingreso a UCI y muerte después de la hipoxemia al ingreso.

El estudio retrospectivo realizado en dos centros en China por Wang et al.[9] reportó una frecuencia de elevación de enzimas hepáticas en 64 de 156 pacientes (41%). Al igual que en el estudio de Hajifathalian et al., dicha elevación, aunque discreta (promedio de elevación de ALT y AST: 50 y 45 U/L respectivamente), se asoció a severidad de enfermedad, junto con una gradiente alveolo-arterial de oxígeno aumentada, hipoalbuminemia y linfopenia. Específicamente, 55% de los casos catalogados como severos con base en criterios de falla respiratoria tuvieron elevación de aminotransferasas, comparado con 23.5% en los casos no severos. La relevancia de este estudio radica en que reporta por primera vez la presencia del virus SARS CoV-2 en el parénquima hepático en dos de sus pacientes fallecidos que fueron sometidos a autopsia. Los autores describen en forma ilustrativa la presencia de cuerpos apoptóticos, esteatosis micro y macrovesicular, moderado infiltrado lobular con partículas virales intracitoplasmáticas en el estudio de microscopía electrónica. Los hepatocitos afectados presentaban asimismo megamitocondrias con partículas densas, reflejando un daño citopático directo[9]. Pese a que los casos graves presentaron severa hipoxemia, pudiendo postularse que las alteraciones de aminotransferasas podrían estar relacionadas con isquemia hepática, en ambos casos no se evidenciaron cambios compatibles con dicha condición, principalmente necrosis en la zona 3.

En su serie de 5771 pacientes, Lei et al.[10] también encontraron correlación entre la elevación de aminotransferasas y la severidad. En la autopsia de un paciente de 50 años fallecido por COVID-19 severo, Xu et al.[11] describieron esteatosis macrovesicular y moderada inflamación portal y lobular inespecífica, que los autores atribuyen al estado inflamatorio o a medicamentos.

Un estudio en 148 pacientes en Shanghai (China) mostró que 50.7% tuvo elevación de aminotransferasas, los cuales tuvieron más probabilidades de presentar fiebre y disminución de linfocitos CD4 y CD8[12]. Adicionalmente, durante su hospitalización los pacientes recibieron una variedad de medicamentos, incluyendo Lopinavir/Ritonavir, Levofloxacina, Meropenem, Interferón, Moxifloxacina, entre otros. Más pacientes con transaminasas anormales recibieron Lopinavir/Ritonavir (56%) frente a 25% con dichos análisis normales, lo que sugiere un rol de hepatotoxicidad de dicha combinación.

Wander et al.[13] reportan el caso de una paciente de 59 años VIH positiva

controlada que se presentó con coluria y malestar general, siendo catalogada inicialmente como una hepatitis aguda a evaluar. Al ingreso tuvo AST 1230 U/L y ALT 697 U/L, con análisis normales en controles clínicos previos. Al segundo día presentó fiebre y 94% de saturación de oxígeno, encontrándose opacidades pulmonares bilaterales. La prueba de PCR para SARS CoV-2 resultó positiva. La paciente fue dada de alta al octavo día con Hidroxicloroquina y su medicación usual. Este es el primer caso reportado de hepatitis aguda que precede al inicio de síntomas respiratorios.

En general, el compromiso hepático en esta enfermedad suele ser de leve a moderado, de carácter multifactorial, siendo difícil diferenciar entre el efecto citopático directo del virus, la liberación masiva de citoquinas, la isquemia o injuria hepática por medicamentos. Algunos de los trabajos mencionados sugieren que la elevación de aminotransferasas puede ser un marcador de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19. Cada paciente debe ser evaluado individualmente para dilucidar cuáles son los factores que influyen cuando existe alteración de la bioquímica hepática. La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda descartar hepatitis B y C en todo paciente con COVID-19 y alteración de aminotransferasas, aparte de considerar en el diagnóstico diferencial miositis (sobre todo si AST >> ALT), que puede ser parte de un cuadro sistémico severo en este contexto. Asimismo, se debe monitorizar periódicamente el perfil hepático cuando se administra fármacos como Remdesivir y Tocilizumab[14].

PACIENTE CON HEPATOPATÍA CRÓNICA QUE ADQUIERE COVID-19

La población con enfermedades hepáticas crónicas, sea en estadio de fibrosis avanzada o no, está en incremento a nivel mundial. La prevalencia de hepatopatía crónica en los pacientes con COVID-19 varía entre 2 y 11%15. Las cirrosis por hepatitis viral B y C, alcohol o hígado graso constituyen la inmensa mayoría de las hepatopatías crónicas. Se postula que los pacientes con cirrosis son inmunosuprimidos y pueden ser más susceptibles a adquirir infección por SARS CoV-2[15]. Los pacientes con hepatitis B que adquieren COVID-19 deben ser cuidadosamente caracterizados según la fase de su enfermedad, ya que si se encuentran en fase inmunotolerante o en supresión viral con tratamiento con análogos de nucleós(t)idos pueden presentar exacerbaciones graves[15]. Asimismo, la utilización de corticoides en pulsos o Tocilizumab puede agravar una hepatitis B en un paciente HBsAg(+) o anti-HBcAg(+); por lo tanto, se recomienda utilizar análogos de nucleós(t)idos. Si un paciente que está siendo tratado para hepatitis B o C adquiere la infección por SARS-CoV-2, no se aconseja suspender el tratamiento; sin embargo, se sugiere diferir el tratamiento para hepatitis C recién diagnosticada hasta que la cadena de suministro de medicamentos, farmacia y controles de laboratorio tomen su curso normal luego de la resolución de la pandemia[14].

Hasta el momento no se cuenta con estudios que evalúen si la incidencia de complicaciones relacionadas con la cirrosis, como ascitis, encefalopatía, infecciones o sangrado variceal es superior o de mayor mortalidad en este contexto. La recomendación de medidas generales

preventivas para evitar el contagio con el SARS CoV-2 en pacientes con cirrosis es crucial, como demuestra un pequeño estudio recientemente publicado por Xiao et al.[16] Los autores tomaron una muestra de 111 pacientes de un hospital universitario en Wuhan (China) con cirrosis descompensada hospitalizados o recientemente dados de alta, y les enviaron mensajes de texto con medidas generales cada 3 días, 12 veces (evitar el contacto con pacientes febriles, lavado de manos, quedarse en casa, uso de mascarillas, ventilación, dieta, ejercicio suave, entre otras). Solo un paciente hospitalizado falleció por falla multiorgánica después de 19 días de hospitalización. Como grupo comparador, calcularon la incidencia de COVID-19 en 101 pacientes con cirrosis descompensada provenientes de otros 5 hospitales de Wuhan en el mismo período, con quienes no se realizó el protocolo de mensajes de texto. El COVID-19 fue diagnosticado en 17% de esos pacientes. Los autores reconocen que la muestra es pequeña, pero son medidas que debemos recomendar a todos nuestros pacientes, especialmente a aquellos con hepatopatía crónica.

Mención aparte merece el caso de los pacientes con síndrome metabólico y especialmente obesidad, casi universalmente portadores de hígado graso asociado a alteración metabólica (MAFLD). En el reporte de Richardson et al.[4], la hipertensión, la diabetes y la obesidad se asociaron a un mayor riesgo de ventilación mecánica. Zheng et al.[17] evaluaron a un grupo de 214 pacientes con COVID-19, encontrando que la obesidad y la presencia de hígado graso estuvieron asociadas a mayor severidad de la enfermedad, independientemente del sexo, la edad, la presencia de diabetes, tabaquismo, dislipidemia o hipertensión arterial.

Un estudio realizado en China en 76 pacientes provenientes de dos hospitales COVID-19, clasificó a estos en estables y progresivos. La presencia de hígado graso determinado por ecografía se asoció más a progresión de enfermedad (definida por tomografía pulmonar con hallazgos durante la hospitalización o distress respiratorio), con un OR de 6.4[18]. Los pacientes con esteatosis hepática tuvieron peor pronóstico y mayor tasa de elevación de aminotransferasas en la hospitalización y, además, mayor tiempo de excreción viral en comparación con los demás pacientes (17 frente a 12 días).[18]

En muchos casos, el confinamiento social llevó a un aumento del consumo de alcohol, incluso a niveles tóxicos. Shalbafan et al.[19] reportan que en el mes de febrero de 2020 en Irán se difundió por redes sociales que como el alcohol se utilizaba para limpiar las superficies para eliminar el virus, era indicado beberlo. Hubo aproximadamente 300 muertos y más de 1000 intoxicados por metanol.

En el caso de los pacientes con hepatitis autoinmune en tratamiento con corticosteroides y/o Azatioprina, se recomienda continuarlo sin modificación, salvo en presencia de infección activa por COVID-19 o profunda linfopenia, en cuyo caso la decisión de reducir la inmunosupresión se debe considerar individualmente20 Bollipo et al.[20] anticipan que pasadas varias semanas luego de la pandemia, muchos pacientes con cirrosis hepática descompensada acudirán a los hospitales.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN MEDIO DE LA PANDEMIA DEL COVID-19

En general, varias sociedades de trasplante recomiendan priorizar el trasplante hepático en los pacientes con falla hepática aguda, MELD de 20 o más o carcinoma hepatocelular (CHC) dentro de los criterios de Milán[14,21]. La AASLD recomienda no trasplantar a los pacientes COVID-19 positivos[14].

No se conoce si un paciente trasplantado se encuentra en más riesgo de tener un curso tórpido si adquiere COVID-19. Por un lado, un reporte de Italia menciona que los pacientes que fueron trasplantados recientemente tuvieron una menor mortalidad que aquellos que fueron trasplantados hace tiempo y con mínima inmunosupresión de mantenimiento al adquirir este virus, todos ellos además mayores de 65 años[22]. Pero, por otro lado, Webb et al.[23] describen que las cuatro muertes en pacientes trasplantados que adquirieron COVID-19 ocurrieron en aquellos que tenían menos de dos años de trasplantados. Habitualmente, no se debe reducir la dosis de medicamentos inmunosupresores, pero si un paciente tiene un test positivo para COVID-19, hay que disminuir la dosis de corticoides al mínimo posible para evitar la insuficiencia adrenal[14,21]. Asimismo, si un paciente con más de 6 meses de trasplantado desarrolla fiebre, linfopenia o neumonía, se debe suspender o reducir la dosis de Azatioprina y el Micofenolato mofetilo pero mantener la dosis de Tacrolimus o Ciclosporina[14,21]. La AASLD recomienda sobre todo la inmunización contra el neumococo y la influenza en los pacientes postrasplantados[14]. Por último, la decisión de trasplantar o no a un paciente es compleja y tiene que tomar en cuenta la realidad local, la existencia de equipos de protección personal (EPP), de camas y de recursos humanos[20]. Lamentablemente, la mortalidad en la lista de espera puede aumentar debido a la disminución del número de donantes, las dificultades logísticas, la falta de disponibilidad de camas UCI, entre otros factores ocasionados por la pandemia del COVID-19[20,24].

¿Y QUÉ HAY DEL MANEJO DEL HEPATOCARCINOMA?

Hay consenso entre las principales sociedades en el sentido de mantener la continuidad en el cuidado de estos pacientes[14,21]; sin embargo, la AASLD menciona en su guía que es razonable posponer unos dos a tres meses el tamizaje en los cirróticos dado que el crecimiento de esta neoplasia es lento[14]. El riesgo de desarrollar CHC a 3 años en pacientes cirróticos con hepatitis C, alcohólicos o MAFLD puede estimarse en línea con la herramienta <http://www.hccrisk.com>.

En el caso de los pacientes con CHC candidatos a tratamiento curativo (resección o ablación), es aconsejable adoptar una medida temporal a manera de "puente", por ejemplo terapia transarterial, como sugiere la Asociación Internacional de Cáncer Hepático (ILCA)[25]. En los casos más avanzados de CHC en pacientes que estén medicados con inhibidores de la tirosina kinasa, la Asociación también plantea continuar el tratamiento. El enrolamiento en estudios clínicos debe ser suspendido durante esta etapa y los pacientes idealmente deben comenzar a usar inhibidores de tirosina kinasa.

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS EN LA ERA DEL COVID-19

Todas las principales sociedades relacionadas con la endoscopía han recomendado la suspensión de procedimientos que no sean impostergables[26,27]. Solo estarían recomendados procedimientos como endoscopías en pacientes con hemorragia digestiva e impactación de comida, y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en colangitis. La endoscopía alta es un procedimiento de alto riesgo porque genera aerosolización, requiriendo cuidadosa protección con EPP, máscara N95 o superior y protección ocular (anteojos o cubrecara). Para la prevención del sangrado de várices esofágicas, la AASLD recomienda utilizar betabloqueadores no selectivos (Propranolol o Carvedilol) en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa[14]. La probabilidad de presentar várices esofágicas se puede estimar mediante métodos no invasivos como lo sugiere el consenso Baveno VI, basado en Fibroscan >20 kPa y recuento plaquetario <150,000/mm^3 [20, 27].

REINICIO DE ACTIVIDADES DURANTE Y DESPUÉS DE LA PANDEMIA DEL COVID-19

Si bien se anticipa que durante un tiempo largo el mundo va a tener que aprender a convivir con el COVID-19, existe la imperiosa necesidad de atender las necesidades de los pacientes en todas las especialidades. No puede dejar de considerarse el distanciamiento social, las deficiencias o carencias de servicios adecuados y el temor que tiene el público en general en acudir a los servicios de salud[20].

El impacto a futuro de la postergación de los procedimientos esenciales como el tamizaje de hepatocarcinoma y los controles periódicos de los pacientes cirróticos generada por la pandemia es preocupante. En la especialidad de Hepatología, los pacientes con cirrosis descompensada, CHC o alcohólicos con recaídas representan una prioridad. Por ese motivo, ahora más que nunca es crítica la implementación de la telemedicina para la evaluación periódica de estos pacientes, especialmente de aquellos que pasan por una fase estable (monitoreo de perfiles hepáticos, carga viral en hepatitis B y C, variables metabólicas y antropométricas en MAFLD, por citar algunos ejemplos).

IMPACTO DE LA PANDEMIA EN LOS GASTROENTERÓLOGOS Y HEPATÓLOGOS

Indudablemente, el impacto de la pandemia sobre el cuidado de los pacientes ha sido de grandes proporciones, como lo documenta un estudio recientemente publicado por Crespo et al.[28]. Los autores hicieron una encuesta durante el pico de la pandemia —entre marzo y abril de 2020— en 81 hospitales españoles que concentran el 45% de las camas hospitalarias de ese país. Un 40% de las camas destinadas a la especialidad fueron dedicadas al cuidado de pacientes con COVID-19. Los procedimientos endoscópicos se redujeron en un 90% durante el período de encuesta y las ecografías de control en un porcentaje similar. Un total de 172 especialistas (10%) se infectaron con el SARS-CoV2 documentado por PCR, prevalencia que es 55 veces mayor que el 0.2% reportado en ese mismo período para la población española general.

TABLA 2

	Prioridad 1 (inmediato)	Prioridad 2 (2-3 meses)	Prioridad 3 (3-6 meses)	Prioridad 4 (6-9 meses)
Hepatitis B o C	Chequear análisis	Cirrosis compensada (teleconsulta)	No cirrosis, enzimas hepáticas anormales	No cirrosis, enzimas hepáticas normales
MAFLD	Evidencia de cirrosis descompensada	Evidencia de cirrosis pero con albúmina normal	Evidencia de enzimas anormales pero no cirrosis	Esteatosis en imágenes pero plaquetas y enzimas normales
Cirrosis	Descompensación reciente en tto. con diuréticos, reciente encefalopatía, necesidad de parecentesis evacuatoria	Descompensada pero en medicación estable (Rifaximina, betabloqueadores, diuréticos, lactulosa)	Compensada pero en tratamiento antiviral activo, alcohólicos, etc.	Compensada, hepatitis C que logró curación (RVS), alcohólicos abstinentes
Evaluación para trasplante	MELD >24 Reciente ACLF	MELD 20-24	MELD 12-20	MELD < 12
Estadiaje de hepatopatía crónica	Sólida evidencia de cirrosis (trombocitopenia, albúmina baja): Fibroscan	Sospecha de cirrosis (trombocitopenia pero albúmina normal): Fibroscan	Enzimas hepáticas anormales, no sospecha de cirrosis: Fibroscan	Enzimas hepáticas normales, albúmina y plaquetas normales, solo esteatosis en ecografía: Fibroscan

Fuente: Adaptado de Guadalupe Garcia-Tsao. Seminario web AASLD-ALEH: COVID-19 and the liver in the Americas, 28 de mayo de 2020.

La tabla 2 puede resultar de utilidad como guía de manejo en la práctica de Hepatología, de acuerdo con la urgencia de las condiciones ahí señaladas.

COVID-19: EXPERIENCIA EN LATINOAMÉRICA

Un estudio prospectivo realizado en 11 países de Latinoamérica evidenció alteraciones en los valores hepáticos en el 41% de los pacientes admitidos en el hospital por COVID-19 (n=386/936 pacientes). De estos, 34% presentó aumento de ALT, 5% de bilirrubina y 17% de fosfatasa alcalina. El 10% de los pacientes con ALT elevada presentó valores de ALT >5 veces el límite superior de lo normal. En la cohorte general, la alteración de valores hepáticos al ingreso se asoció en forma independiente con mayor riesgo de muerte [OR 3.7 (IC95% 2.2-6.5); p<0.0001], ajustado según la edad, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, BMI >30, tabaquismo y cirrosis. De esta cohorte, 69 pacientes (7.4%) tenían hepatopatía crónica y 24 (2.6%) eran cirróticos. Los pacientes cirróticos tuvieron una mortalidad de 25%, significativamente mayor que la de los no cirróticos, cuya mortalidad fue de 9% (p=0.01).[29]. Actualmente se sigue colectando información prospectivamente en los 11 países, lo que contribuirá al mayor conocimiento de esta enfermedad y su relación con la patología hepática en nuestra región.

CONCLUSIONES

- La alteración de las pruebas hepáticas, en particular la elevación de transaminasas, es un evento frecuente en los pacientes con COVID-19, aunque no suele ser de grado muy marcado. Sin embargo, esta elevación suele correlacionarse con la severidad del cuadro sistémico.
- Los pacientes con enfermedad hepática preexistente, en especial los cirróticos de cualquier etiología, suelen tener un curso tórpido si adquieren la infección por el SARS-CoV-2.
- Hasta el momento no se conoce el impacto de esta pandemia en los pacientes con hepatopatías crónicas (sea pacientes cirróticos descompensados o aquellos con hepatocarcinoma) que han dejado de acudir a sus controles periódicos, pero es probable que sea significativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guan Q, Ni WJ, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.

2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395:565-74.

3. Página web www.worldometers.info [último acceso: 5/12/2020].

4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan N, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 2020;323:2052-9.

5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-9.

6. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol 2020;115:7766-73.

7. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS CoV-2. Gastroenterology 2020;158:1831-3.

8. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel Coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications. Gastroenterology 2020;159(3):1137-40.

9. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol 2020;73(4). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002.

10. Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in Covid-19 in China. Hepatology 2020; doi: 10.1002/hep.31301.

11. Xu Z, Shi L, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with

acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8(4):420-2.

12. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(7)1561-6.

13. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. Am J Gastroenterol 2020; doi: 10:14309/ajg.0000000000000660.

14. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic. AASLD expert panel consensus statement. Hepatology 2020; Apr 16; doi: 10.1002/hep.31281.

15. Zhang C, Shi L, Wang FS, et al. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:428-30.

16. Xiao Y, Pan H, She Q, et al. Prevention of SARS CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5(6):528-9.

17. Zheng KI, Gao F, Wang X-B, et al. Obesity as a risk factor of greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. Metabolism 2020;1542.

18. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. J Hepatol 2020;73(2):4551-3.

19. Shalbafam M. What we can learn from COVID-19 outbreak in Iran about the importance of alcohol use education. Am J Alcohol Drug Abuse 2020; https://doi.org/10.1080/00952990.2020.1753759.

20. Bollipo S, Kapuria D, Rabiee A, et al. One world, one pandemic, many guidelines: management of liver diseases during COVID-19. Gut 2020;Jun 4:gutjnl-2020-321553.

21. Boettler T, Newsom PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. J Hepatol 2020;2:100113.

22. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, et al. COVID-19 in long term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; doi: 10:1016/S2468-1253(20)30116-3.

23. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, et al. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; doi: 10.1016/S2468-1253(20)30125-4.

24. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang, Werbel WA, et al. Early impact on COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. Am J Transplant 2020; doi:bb10.1111/ajt:15915.

25. Meyer T, Chan S. Management of HCC during COVID-19 pandemic: ILCA guidance. https://ilca-online.org/covid19andlivercancer/ [último acceso: 7/6/2020].

26. Sultan S, Lim JK, Altayar O, et al. AGA Institute rapid recommendations

for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. Gastroenterology 2020; https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072.

27. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, et al. ESGE and ESGENA position statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. Endoscopy 2020; doi:b10.1055/a-1155-6229.

28. Crespo J, Fernández Carrillo C, Iruzubieta P, et al. Massive impact of COVID-19 pandemic on gastroenterology and hepatology departments and doctors in Spain. J Gastroenterol Hepatol 2020; doi: 10.1111/jgh.15340.

29. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, et al. Abnormal liver function tests on admission are associated with increased mortality in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a large Latin American cohort. AASLD 2020, presentación oral, Abstract 0107.

SECCIÓN II

Hepatopatías metabólicas, autoinmunes y tóxicas

Hepatitis alcohólica

JUAN PABLO ROBLERO CUM ▲, ALEJANDRA DOMÍNGUEZ CABRERA ▲,
RAÚL LAZARTE CUBA ▲, JAIME PONIACHIK TELLER ▲

CASO CLÍNICO

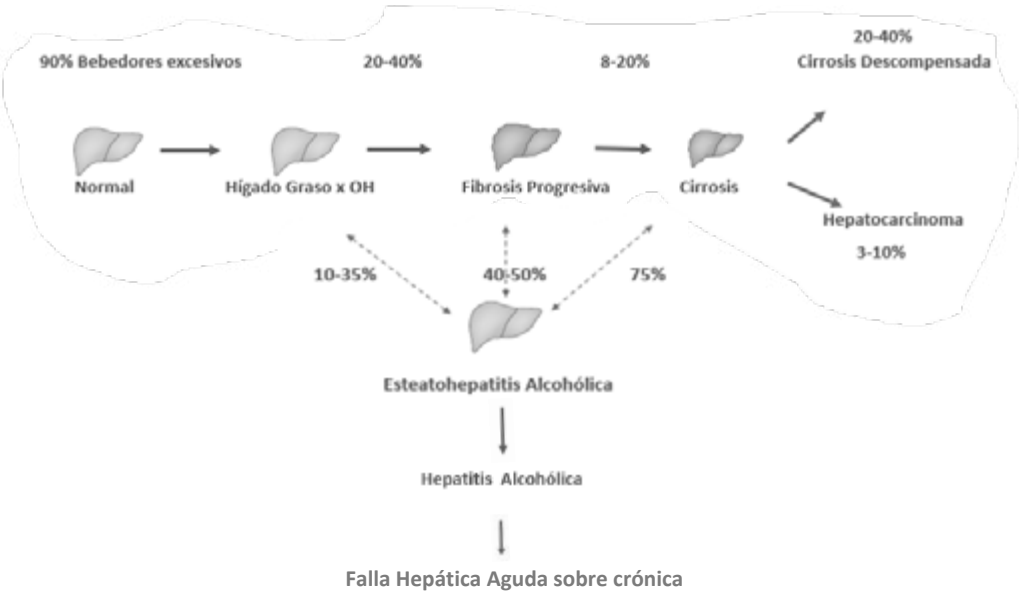
Varón de 48 años acude a consulta por cuadro de 3 semanas de evolución caracterizado por astenia, náuseas, anorexia, dolor leve en el epigastrio e hipocondrio derecho, y aparición de ictericia. No ha tenido fiebre, melena ni hematemesis. No fuma, no ha consumido drogas recreacionales ni fármacos. Al ingreso, sus signos son: PA 120/70; FC 100 x'; T: 37.5 °C; muestra ictericia de piel y mucosas, y hepatomegalia de 3 cm. Refiere una ingesta de cerveza durante los últimos 20 años de aproximadamente 100 g/día. Resultados de laboratorio: bilirrubina 10 mg/dL, albúmina 3.3 g/dL, glicemia 85 mg/dL, GOT 250 U/L, GPT 70 U/L, FA 135 U/L, GGT 150 U/L, INR 1.8, tiempo de protrombina 18 segundos, leucocitos 21,000 mm3, hemoglobina 9.2 g/dL, VCM 78, plaquetas 150.000, creatinina 1,5 mg/dL, BUN 35, Na 135 mmol / LK: 3,2 mmol/L, anti-VHC IgM (-), HBsAg(-), anti-core total VHB (-), anti-VHA IgM (-), ANA (-), ASMA (-), ferritina 640 mg/L , saturación de transferrina 35%. La ecotomografía abdominal muestra signos de daño hepático crónico, vía biliar normal, sin circulación colateral ni ascitis. No se observaron várices en el estudio endoscópico.

INTRODUCCIÓN

El alcohol constituye un grave problema de salud pública en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima en 3.3 millones las muertes a nivel global durante el año 2016 debidas al consumo de alcohol, lo que corresponde al 5,3% del total de muertes. El mayor número de muertes asociadas al consumo de alcohol son causadas por enfermedades cardiovasculares, neoplasias, enfermedades hepáticas, accidentes y violencia. En el año 2016, 607,000 muertes en el mundo fueron atribuidas a la cirrosis por alcohol, lo que constituye alrededor del 50% de todas las muertes por esta enfermedad.

Hoy tenemos un mayor conocimiento de la fisiopatología y la evolución natural de la enfermedad hepática por alcohol y de la hepatitis alcohólica (HA) (figura 1). Así, se ha visto que el depósito de grasa en los hepatocitos aparece tempranamente —entre 2 a 4 semanas— en los individuos que consumen alcohol en forma excesiva y prolongada. En algunas de estas personas, si mantienen por tiempo prolongado el consumo desmesurado, puede producirse daño hepatocelular e inflamación, que es lo que conocemos como esteatohepatitis por alcohol (EHA).

FIGURA 1. *Historia natural de la enfermedad hepática por alcohol.*



Fuente: Elaboración propia.

La EHA es un concepto histológico caracterizado principalmente por la presencia de esteatosis, daño hepatocelular e infiltrado inflamatorio de predomino polimorfonuclear. Además, se puede observar presencia de cuerpos de Mallory-Denk y de fibrosis pericelular y perisinusoidal. Un porcentaje no menor de estos sujetos con EHA que mantienen la ingesta exagerada de alcohol, a lo largo de los años llegan a desarrollar, habitualmente de forma asintomática, fibrosis hepática progresiva y, finalmente, cirrosis.

Sin embargo, alrededor del 20% de los individuos con EHA pueden presentar en algún momento, en especial después de períodos de mayor ingesta de alcohol, un fenómeno inflamatorio hepático intenso con respuesta inflamatoria sistémica importante y elevada mortalidad. Esta entidad clínica se denomina hepatitis alcohólica. Con base en estudios en los que se ha realizado biopsia hepática, sabemos que la mayoría de los pacientes que están cursando una HA, ya tienen en la histología un grado avanzado de fibrosis o una cirrosis establecida (80%) (figura 1).

¿Cómo se diagnostica la hepatitis alcohólica?

La HA es una entidad clínica que se observa en pacientes con consumo abusivo y prolongado de alcohol. Lo más característico es la aparición aguda o subaguda de ictericia asociada a compromiso del estado general, dolor abdominal y fiebre. Hay pacientes que solo presentan molestias y signos inespecíficos y, en el otro extremo, pacientes con síntomas y signos secundarios al desarrollo de una insuficiencia hepática. Es decir, el escenario clínico puede ser muy variado, y es factible encontrar pacientes

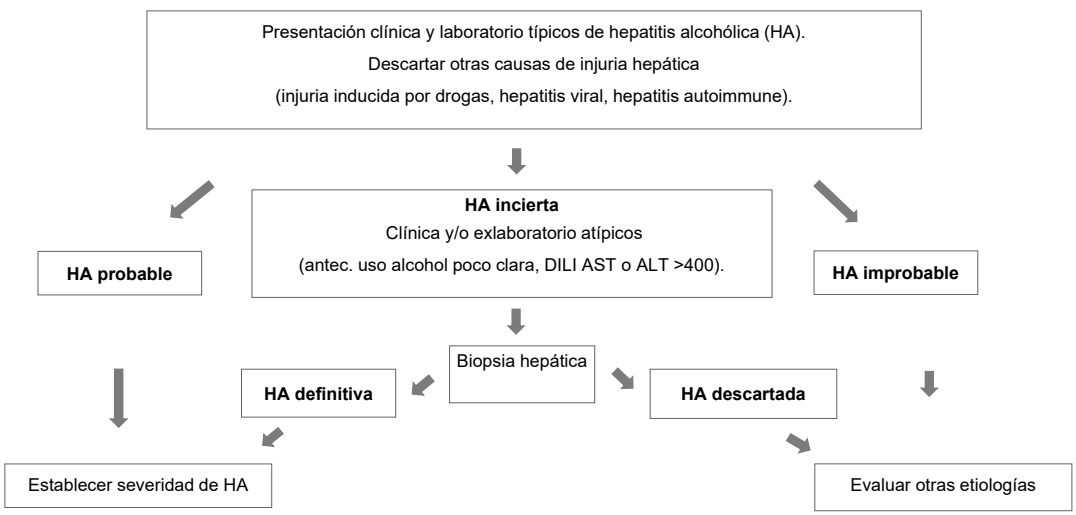
con hepatitis aguda leve, como también pacientes con falla hepática aguda, o con una cirrosis descompensada, o con una falla hepática aguda sobre crónica.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, el examen físico y las alteraciones en los resultados de laboratorio. La HA se presenta en las personas con consumo excesivo (>40 g/día en mujeres y >60 g/día en hombres) y prolongado de alcohol (>5 años). La abstinencia generalmente es menor a 2 meses desde el inicio de la ictericia.

En los exámenes de laboratorio habitualmente se observa una bilirrubina mayor a 3 mg/dL, una relación AST/ALT >2, con niveles de transaminasas 2 a 6 veces sobre su valor normal. Ante niveles de transaminasas mayores a 300-400 U/L, es indispensable descartar otras etiologías (figura 2).

Por lo común, no es necesario realizar biopsia hepática para hacer el diagnóstico, salvo cuando existen dudas, como la presencia de antecedentes poco confiables de consumo de alcohol, presentación clínica no habitual, ingesta de fármacos hepatotóxicos, comorbilidad hepática o alteraciones atípicas en los exámenes de laboratorio (figura 2).

FIGURA 2. *Algoritmo diagnóstico de la hepatitis alcohólica.*



Fuente: Elaboración propia.

Hepatitis alcohólica grave: pronóstico

Como los pacientes con HA grave tienen una alta mortalidad a corto plazo (20-50% a 28 días), es indispensable determinar su gravedad y pronóstico para establecer una terapia adecuada. En principio, los pacientes con HA que ya tienen una cirrosis establecida, sobre todo los que presentan encefalopatía hepática, ascitis o un síndrome hepatorrenal, tienen mayor mortalidad a corto plazo.

Se han diseñado varias puntuaciones pronósticas para identificar mejor a

los pacientes que están cursando una HA grave y que realmente se van de beneficiar del tratamiento farmacológico con corticoides. También, esto permite no exponer a los pacientes con HA moderada o leve a las complicaciones del tratamiento con corticosteroides.
En la actualidad, las puntuaciones más utilizadas y validadas tienen un buen valor predictivo de sobrevida a 30 días, pero no así a un plazo de 60 o 90 días (tabla 1).

TABLA 1. *Puntuaciones pronósticas en la hepatitis alcohólica.*

Puntaje	Componentes	Cut-Off	Interpretación
FDM	Bilirrubina, tiempo de protrombina	≥32	>32 se beneficia con corticoides. Mortalidad 35% frente a 20% a 28 días.
MELD	Bilirrubina, INR, creatinina	20	>20 se beneficia con corticoides.
ABIC	Bilirrubina, INR, creatinina, edad	<6.7/6.7-9/>9	Mortalidad a 90 días 0/30%/>75%.
Glasgow HA	Bilirrubina, INR, urea, leucocitos	9	<9: sobrevida a 30 días 87%. >9: sobrevida a 30 días 46% (se beneficia con corticoides).
SHHA	Fibrosis, polimorfonucleares, bilirrubinoestasia, megamitocondrias	0-3/4-5/>9	Mortalidad a 90 días: 3%/19%/51%.

Fuente: Elaboración propia.

La función discriminante de Maddrey (FDM) es la puntuación más antigua y más ampliamente validada. Fue descrita en un estudio publicado en 1978 y luego modificada por el mismo grupo de trabajo en el año 1989, cuando incorporaron el tiempo de protrombina de control a la ecuación. Un puntaje de FDM >32 implica la presencia de una hepatitis alcohólica grave, con alto riesgo de mortalidad al mes (20-50%). Este punto de corte ha sido tradicionalmente el más aceptado para iniciar la terapia con corticosteroides. Su principal limitación sigue siendo la variable tiempo de protrombina, cuyo valor normal no es posible estandarizar entre los diferentes laboratorios. Los pacientes con FDM <32, es decir con una HA leve o moderada, tienen una mortalidad menor a 20% a los 28 días. Sin embargo, hay que tener presente que a mayor plazo no son individuos con buena sobrevida. Esto fue demostrado en un estudio reciente, que observó que la sobrevida a 5 años de estos enfermos era de solo un 50%.

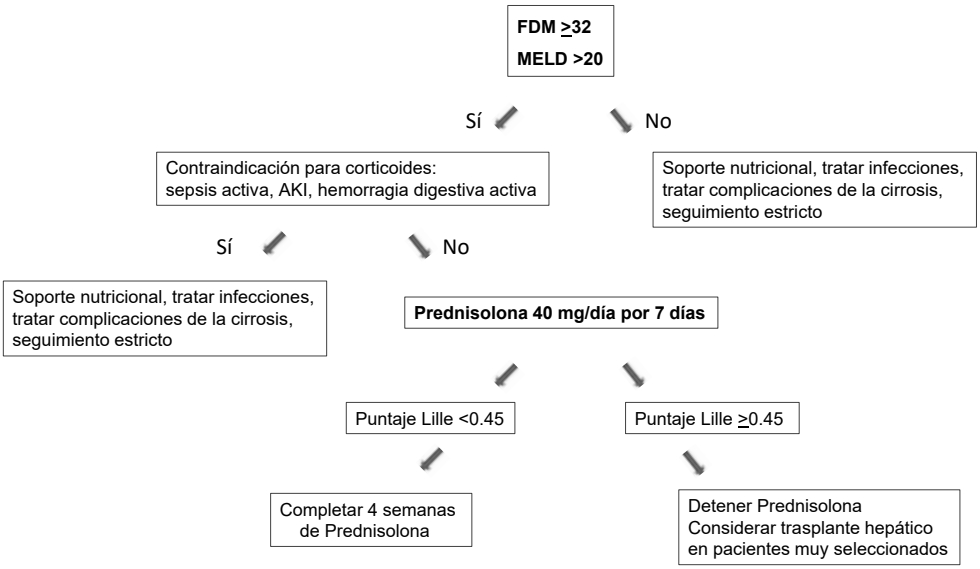
Asimismo, el MELD es muy confiable como puntuación pronóstica en la HA.

Un punto de corte superior a 20 puntos ha demostrado ser buen predictor de mayor mortalidad a 30 días (mortalidad >20%). También permite diferenciar mejor a los pacientes con HA leve y moderada, lo que es especialmente útil para la inclusión de pacientes en protocolos de investigación. Los enfermos con MELD entre 10 a 20 puntos tendrían una HA moderada, y un puntaje MELD menor a 10 se ha considerado como HA leve. El MELD también tiene la ventaja de incluir la función renal al incorporar la creatinina, que es una variable determinante en el pronóstico de estos enfermos. Además, utiliza la Razón Internacional Normalizada (INR), que es más estándar que el tiempo de protrombina (tabla 1).

La puntuación de Glasgow y el ABIC tienen aún escasa validación internacional. Sin embargo, se ha observado que una puntuación de Glasgow ≥9, permitiría redefinir mejor a los pacientes con FDM ≥32 que se pueden beneficiar con el tratamiento con corticosteroides.

Otro modelo ampliamente utilizado en la clínica es la puntuación de Lille, que es una puntuación dinámica que incorpora el cambio en la bilirrubina a los 7 días del inicio de la terapia con corticosteriodes. En los pacientes con un puntaje de Lille >0.45 se ha comprobado que la sobrevida es solo de 25% a 6 meses, por lo cual no se recomienda continuar el tratamiento con corticosteroides. Por el contrario, los pacientes con una puntuación de Lille <0.45 tienen una sobrevida de 85% a 6 meses y se benefician con la continuación del tratamiento con corticosteroides por 28 días. Después se ha demostrado que el cálculo de la puntuación de Lille realizado a los cuatro días del inicio de los esteroides tiene un comportamiento predictivo similar al realizado al séptimo día de terapia. Esto tendría la ventaja de permitirnos reducir aún más el tiempo de uso innecesario de corticosteroides en los pacientes no respondedores (figura 3).

FIGURA 3. *Manejo con corticosteriodes en la hepatitis alcohólica.*



Fuente: Elaboración propia.

Últimamente, varios estudios están analizando el uso combinado de puntuaciones estáticas y dinámicas con el fin de afinar mejor el pronóstico tanto a corto como a largo plazo. Al parecer, la combinación de los puntajes MELD y Lille es la que logra mejores valores predictivos.

Hace poco también fue descrita una puntuación histológica que se basa en los hallazgos observados en una serie de pacientes con HA severa sometidos a biopsia: los pacientes con HA severa presentaron un mayor grado de fibrosis, bilirrubinoestasis e infiltrado polimorfonuclear y una menor presencia de megamitocondrias, en comparación con aquellos con HA no grave.

Hoy en día, ante las limitaciones de las puntuaciones pronósticas descritas y debido al mayor conocimiento fisiopatológico alcanzado, se han abierto varias líneas de investigación de nuevos biomarcadores que probablemente nos permitirán mayor precisión diagnóstica, pronóstica y una mejor orientación en la terapia. Algunas de las moléculas actualmente en estudio son: miRNAs (miR-155, miR-192), citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8) y fragmentos de citoqueratina 18 circulantes, entre otras.

En el caso de nuestro paciente, el diagnóstico de HA se puede catalogar como "probable". Como tiene una historia de ingesta de alcohol excesiva y por tiempo prolongado, sin elementos en la historia clínica ni en los exámenes de laboratorio e imágenes que nos hagan plantear otra etiología, no fue necesario realizar una biopsia hepática (figura 2). Con los exámenes al ingreso se calculó una FDM de 47 y un MELD de 26.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

Los pacientes con HA severa deben ser hospitalizados y evaluados por un equipo multidisciplinario. Idealmente deberían ingresar a una unidad de cuidados intensivos, en especial si necesitan protección de la vía aérea por encefalopatía hepática, si presentan hemorragia digestiva aguda o si requieren soporte de órganos.

Dentro del equipo tratante es importante contar con la participación de psiquiatras para un adecuado manejo del síndrome de abstinencia, de la enfermedad por el consumo de alcohol y para evaluar la presencia de otros problemas frecuentes en estos individuos, como las adicciones y otras patologías psiquiátricas concomitantes. Diversos estudios han comprobado que la abstinencia es la mejor medida para lograr una buena sobrevida a largo plazo. De hecho, los pacientes que participaron en el estudio STOPAH y que continuaron bebiendo alcohol después de la HA, tuvieron una mortalidad tres veces mayor a los 90 días en comparación con los pacientes que se mantuvieron en abstinencia.

También es indispensable realizar una evaluación nutricional precoz y asegurar un adecuado aporte nutricional, lo que ha demostrado mejorar la sobrevida a corto y largo plazo (tabla 2).

En los pacientes con HA severa es muy frecuente —aproximadamente en un 50% de los casos— la presencia de infecciones bacterianas al ingreso o durante su evolución, el cual es un factor determinante de morbimortalidad. Por lo tanto, es indispensable mantener permanentemente una conducta activa en su diagnóstico y tratamiento precoz.

TABLA 2. *Medidas generales de soporte y tratamiento en pacientes con hepatitis alcohólica.*

Manejo de desorden por el uso de alcohol	• Manejo del síndrome de privación • Evaluación y terapia psiquiátrica, psicológica, de adicciones, psicosocial • Apoyo de redes sociales y familiares • Terapia farmacológica de AUD
Soporte nutricional	• Calorías: 35-40 kcal/kg día • Proteínas: 1.5 g/kg de proteínas peso ideal • 4-5 comidas diarias, colación nocturna, preferir vía oral o enteral • Vitaminas: tiamina (200 mg c/8 h x 3-5 días, luego 100 mg día), folatos, piridoxina • Minerales: zinc (50 mg/día), potasio, fósforo, magnesio, selenio
Manejo de complicaciones de la cirrosis	• Manejo de la encefalopatía hepática, evaluar la necesidad de protección de la vía aérea • Descartar presencia de hemorragia digestiva
Estudio y tratamiento de las infecciones	• Hemocultivos, urocultivo, cultivo de secreciones, estudio de líquido ascítico • Inicio empírico de antibióticos en caso de sospecha de infección

Fuente: Elaboración propia.

TERAPIA CON CORTICOSTEROIDES

Los corticoesteroides son la única terapia farmacológica que ha demostrado disminuir la mortalidad en los pacientes con HA severa a corto plazo (30 días). Estos actúan disminuyendo la inflamación hepática a través de la supresión de la inmunidad celular y la disminución de la activación de la cascada de citoquinas. Sin embargo, su utilidad ha sido tema de gran controversia desde los primeros estudios realizados en la década de 1970. El estudio STOPAH, publicado el año 2015, es el que incluyó el mayor número de pacientes. Fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego que mostró un beneficio solo marginal y transitorio en la sobrevida de los pacientes tratados con corticoesteroides frente a aquellos que recibieron placebo, con una reducción en la mortalidad de 28% a un mes y de 39% en un análisis multivariado realizado después de la publicación. No se observó beneficio de los corticoides en la sobrevida a 3 y 6 meses. Luego, en un metaanálisis realizado en el año 2018 que incluyó 11 estudios, entre ellos el estudio STOPAH, se concluyó que los corticoides sí disminuyen significativamente la mortalidad a 28 días frente al placebo (Hazard ratio 0.64).

Basadas en estos datos, las guías actuales mantienen la recomendación del uso de corticoesteroides para la HA severa, en dosis de 40 mg de Prednisolona al día o Metilprednisolona 32 mg al día por un período de 4 semanas.

Antes de indicar los corticoides hay que tener presente sus contraindicaciones, la mayoría relativas, como la presencia de sepsis no controlada, hemorragia digestiva activa, insuficiencia renal aguda, pancreatitis aguda, tuberculosis activa, diabetes mellitus no controlada y psicosis. En general, en los casos de infecciones y hemorragia digestiva, una vez controlado el cuadro agudo, se puede iniciar la terapia con esteroides en forma precoz. Como ya se mencionó, las infecciones son muy frecuentes y un problema crítico en estos pacientes. Alrededor del 25% de los pacientes con HA severa tienen alguna infección al momento de ser hospitalizados, y durante el tratamiento con esteroides, aproximadamente otro 25% desarrolla alguna infección bacteriana, y un porcentaje menor presenta infecciones por hongos.

En relación con la N-acetilcisteína (NAC), un trabajo francés del año 2011 concluyó que su uso asociado al tratamiento con esteroides disminuyó la mortalidad a un mes en comparación con el grupo que recibió solo corticoides (8% frente a 24%, p: 0.006). Esto se debió principalmente al menor porcentaje de infecciones y de síndrome hepatorrenal en el grupo que recibió NAC. Sin embargo, no se observó diferencias en la sobrevida a los 3 ni a los 6 meses. Aún se requiere validar estos resultados en otros estudios con mayor número de pacientes para recomendar su uso.

Respecto al uso de Pentoxifilina, el estudio STOPAH y posteriormente otros metaanálisis han concluido que no aporta beneficios en la sobrevida a corto ni a largo plazo, ya sea administrándose sola o en combinación con corticoides.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Dado el efecto limitado de los corticoides en los pacientes con HA severa, cada vez es más imperiosa la necesidad de contar con nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejores resultados a corto y largo plazo. Una alternativa posible es el trasplante hepático, pero la HA siempre se ha considerado como una contraindicación para el trasplante. Antes de ofrecer esa opción, se ha exigido un periodo de abstinencia de al menos 6 meses. En teoría, la idea de esta regla es que permite seleccionar mejor a los pacientes que tienen menos posibilidad de recidivar en el consumo abusivo de alcohol después del trasplante. Lamentablemente, en vista de la alta mortalidad de la HA grave, la mayoría de los pacientes fallecen antes de cumplir los 6 meses de abstinencia.

Esta medida ha sido cuestionada, especialmente después de un estudio francés publicado el año 2011 que observó una sobrevida de 72% a 2 años en los pacientes sin respuesta a esteroides que fueron sometidos a trasplante hepático precoz y de solo 24% en los que no se trasplantaron. Las experiencias de otros centros de trasplante publicadas posteriormente han confirmado estos buenos resultados, observándose que más relevante que la regla de los 6 meses de abstinencia sería contar con una evaluación favorable de las características psicosociales del paciente, como que tenga una buena red de apoyo familiar y no presente otras patologías psiquiátricas y/o adicciones. De hecho, se ha demostrado que la sobrevida en estos pacientes es similar a la de los enfermos trasplantados por cirrosis debida al alcohol, y que incluso es comparable a la de los pacientes trasplantados por cirrosis de otras etiologías. Además, la tasa de abstinencia postrasplante observada ha sido mejor de lo que se esperaba, aunque continúa siendo un problema (tabla 3).

TABLA 3. *Trasplante hepático en hepatitis alcohólica.*

Autor	Año	N°	Diseño	Sobrevida a un año	Ingesta de alcohol postrasplante
Mathurin et al.	2011	16	Prospectivo	78% frente a 24% no trasplantados	12%
Im et al.	2016	9	Retrospectivo	89% frente a 11% no trasplantados	22%
Lee et al.	2017	17	Retrospectivo	100%	24%
Sharon et al.	2017	46	Retrospectivo	97% HA frente a 100% cirrosis por alcohol	28%
Lee et al.	2018	147	Retrospectivo	94%	25% a 1 año y 34% a 3 años (11% con ingesta frecuente)

Fuente: Elaboración propia.

Actualmente, las guías del Colegio Americano de Gastroenterología, la Asociación Europea para el estudio del Hígado, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, y recientemente las guías de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, recomiendan que los pacientes con HA severa no respondedores a tratamiento con esteriodes y con un adecuado perfil psicosocial sean considerados para la realización de trasplante, no basándose solo en el criterio de la abstinencia durante 6 meses.

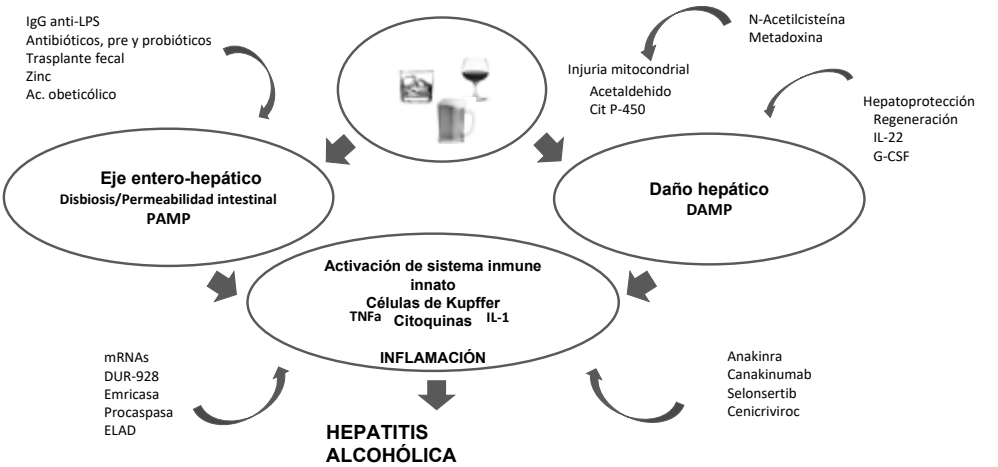
A pesar de lo dicho, el trasplante hepático es una alternativa terapéutica limitada que en este contexto beneficiaría solo a un número reducido y seleccionado de pacientes, por lo que sigue siendo necesario contar con nuevas terapias farmacológicas más efectivas.

Nuestro paciente inició terapia con Prednisona 40 mg, no presentó infecciones al ingreso ni durante la hospitalización. La puntuación de Lille al cuarto día de terapia fue <0.45, razón por la cual se continuó el tratamiento con corticoides por 28 días.

FISIOPATOLOGÍA Y NUEVAS TERAPIAS EN ESTUDIO

El progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la HA ha sido notable en los últimos años, identificándose numerosas moléculas que forman parte de las diferentes vías implicadas en su desarrollo. La fisiopatología de la HA es multifactorial y hoy se sugiere que el daño es el resultado final de una compleja interacción entre el metabolismo del etanol, la inflamación hepática y la inmunidad innata (figura 4).

TABLA 4. *Fisiopatología y terapias en estudio para la hepatitis alcohólica.*



Fuente: Elaboración propia.

En resumen, se puede afirmar que el alcohol y sus metabolitos, principalmente el acetaldehído y el acetato, pueden causar hepatotoxicidad directa al generar especies reactivas de oxígeno e inducir estrés del retículo endoplasmático y disfunción mitocondrial, lo que finalmente lleva a la muerte celular.

Además, la ingesta crónica de alcohol produce alteraciones en la microbiota y la permeabilidad intestinal. Esto favorece la translocación de lipopolisacáridos bacterianos, los cuales activan los receptores TLR-4 de los macrófagos, produciéndose la activación de la cascada inflamatoria. Este fenómeno inflamatorio es a su vez perpetuado por las moléculas producidas como consecuencia del daño celular (DAMP), las cuales también activan el sistema inmune.

Hoy en día se vienen evaluando diferentes drogas que actúan en puntos claves de la fisiopatología de la HA (figura 4). En relación a las alteraciones observadas a nivel intestinal, que son especialmente la disbiosis intestinal, los cambios en la composición de la flora intestinal y las alteraciones de la función de la barrera intestinal, se está analizando el efecto de diferentes antibióticos (Amoxicilina-Clavulánico, Rifaximina y la combinación de Vancomicina, Gentamicina y Meropenem). También se está explorando el uso de probióticos (Lactobacillus rhamnosus GG) y se encuentra en estudio la administración de calostro bovino que contiene Ac IgG anti-lipopolisacáridos. El trasplante fecal es otra alternativa terapéutica en estudio relacionada con el eje hepático-intestinal.

El ácido obeticólico (agonista FXR) y el zinc forman parte de otras líneas de estudio. Este último cumpliría funciones importantes en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal.

Asimismo, hay numerosos protocolos enfocados en las moléculas involucradas en el fenómeno inflamatorio. Por ejemplo, se está analizando el uso de un antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra) y de anticuerpos específicos anti IL-1b (Canakinumab). Otros

protocolos se encuentran evaluando drogas que actúan a nivel de la apoptosis, como Selonsertib, que es un inhibidor de la kinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis. También se está estudiando en fase 2 la molécula DUR-928, que es un modulador epigenético de la inflamación. La IL-22, que tiene efectos antioxidantes y promueve la regeneración hepática, es igualmente materia de estudio.

El uso de factor de crecimiento de colonias de granulocitos, que beneficiaría la regeneración celular, ha evidenciado buenos resultados en estudios preliminares. Actualmente se están realizando protocolos prospectivos con un mayor número de pacientes.

La N-acetilcisteína y la Metadoxina son antioxidantes que han demostrado algún beneficio en trabajos previos y están siendo evaluados en protocolos con mayor número de pacientes.

Finalmente, los sistemas de soporte hepático extracorpóreo (ELAD por sus siglas en inglés) forman parte de otra línea de investigación que se mantiene muy activa.

CONCLUSIONES

La HA severa es una condición asociada a una elevada morbimortalidad cuyo tratamiento actual es claramente insuficiente. Los corticoides, utilizados desde hace casi 50 años, siguen siendo la única terapia farmacológica que produce un beneficio marginal en la sobrevida a corto plazo. El trasplante hepático precoz en pacientes que no responden a esteroides ha dado buenos resultados en experiencias recientemente publicadas. Pareciera ser una buena opción en pacientes muy seleccionados, pero sigue siendo un recurso limitado y que no es ampliamente aceptado.

Se ha avanzado notablemente en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la HA y existe un interés renovado en el desarrollo de investigación en el área, por lo que esperamos contar pronto con nuevas y mejores alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, Bessone F, Chaves Araujo R, Higuera-De la Tijera F, et al. Alcohol-related liver disease: clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). Ann Hepatol 2019;18:518-35.

2. Ávila M, Dufour JF, Gerbes AL, Zoulim F, Bataller R, Burra P, Cortez-Pinto H, et al. Recent advances in alcohol-related liver disease (ALD): summary of a Gut round table meeting. Gut 2020;69(4):764-80.

3. Carithers R, Herlong F, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med 1989;110:685-90.

4. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, Mc Clain C, et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia.

Gastroenterology 2016;150:785-90.

5. Crabb DW, Im G, Szabo G, Mellinger J, Lucey M. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;71(1):306-33.

6. Degré D, Stauber R, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function <32. J Hepatol 2020;72:636-42.

7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2018;69:154-81.

8. Forrest EH, Atkinson SR, Richardson P, Masson S, Ryder S, Thursz MR, Allison M, et al. Application of prognostic scores in the STOPAH trial: discriminant function is no longer the optimal scoring system in alcoholic hepatitis. J Hepatol 2018;68:511-8.

9. https://clinicaltrials.gov

10. Lazarte R, Pavez C, Poniachik J. Hepatitis alcohólica. En: Hepatología 2015. Escenarios clínicos y controversias, Tagle M, Bussalleu A. (Eds.); 2015, 89-105.

11. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, Im GY, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2018;155(422-30), e421.

12. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, Trepo E, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2015;149:398-406, e398; quiz e316-397.

13. Louvet A, Thursz M, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu S, O'Grady J, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with Pentoxifylline or placebo. A meta-analysis of individual data from controlled trials. Gastroenterology 2018;155:458-68.

14. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FI, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978;1:93-9.

15. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1790-800.

16. Mengfei L, Vijay H Shah. New prospects for medical management of acute alcoholic hepatitis. Clinical Liver Disease 2019;13:131-5.

17. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Goria O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1781-9.

18. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of

prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 1992;326:507-12.

19. Shipley LC, Kodali S, Singal AK. Recent updates on alcoholic hepatitis. Dig Liver 2019;51(6):761-8.

20. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol 2018;113:175-94.

21. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, Downs N, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2015;372:1619-28.

22. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Geneva; 2018.

Hígado graso no alcohólico

MELISA DIRCHWOLF ▲, JUAN PABLO ARAB ▲, ADRIÁN GADANO ▲, MARCO ARRESE ▲

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente la enfermedad hepática más común en el mundo, con una prevalencia promedio de 25% en la población general[1,2]. Por esta razón, se ha convertido en una de las causas principales de cirrosis y está emergiendo como una de las primeras indicaciones de trasplante hepático en los diferentes países del mundo[3,4]. El HGNA está estrechamente relacionado con la epidemia de obesidad y sobrepeso de carácter mundial, así como con la elevada frecuencia de diabetes mellitus tipo 2[5,6]. Los datos disponibles sobre la historia natural de los pacientes con HGNA son limitados y se basan en series de casos con biopsias seriadas, con el consiguiente sesgo de selección[7,8].

En el presente capítulo revisaremos, a propósito de un caso clínico, los datos existentes acerca de la historia natural del HGNA, enfocándonos en los factores de riesgo asociados al desarrollo de cirrosis y sus complicaciones, así como también en las herramientas disponibles para valorar la presencia de fibrosis hepática, considerada esta última la variable más relevante en materia de pronóstico de vida en esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 63 años con diagnóstico de HGNA desde el 2007 a raíz de la pesquisa de un hígado hiperecogénico en un examen de ultrasonido abdominal asociado a una elevación persistente en los niveles séricos de aminotransferasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] entre 1,5 y 3 veces por sobre el valor normal, con relación AST/ALT menor a 1). La evaluación seriada demostró ausencia de marcadores de infección por los virus de las hepatitis B y C, así como de marcadores de autoinmunidad. Lo anterior en un contexto de escaso consumo de alcohol (≤140 g/semana) e hipertrigliceridemia leve (triglicéridos séricos=180 mg/dL, valor normal: ≤150 mg/dL) aunada a niveles reducidos de colesterol HDL (38 mg/dL).

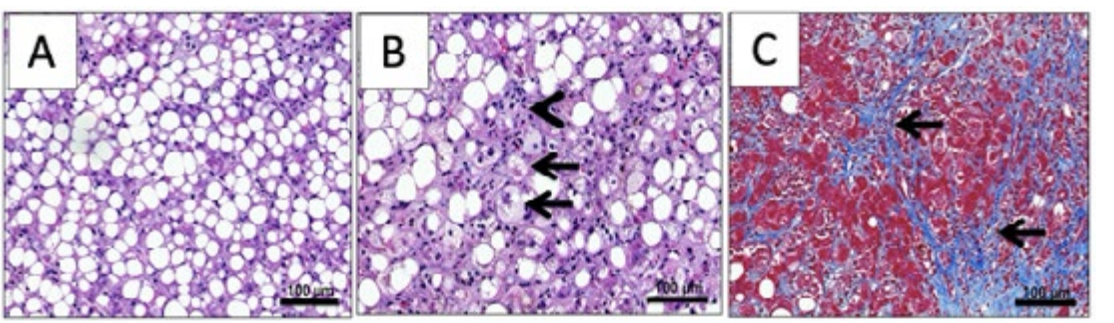
Al examen físico no se evidenció estigmas de cirrosis, destacando la presencia de signos cutáneos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans) y de adiposidad central (índice cintura-cadera 0.95), con un índice de masa corporal (IMC) de 27 kg/m^2. Se le dieron indicaciones generales de dieta y ejercicio, además de abstinencia de

alcohol. Estudios adicionales descartaron enfermedades hepáticas por depósito de cobre o hierro (sobresalía, sin embargo, la presencia de hiperferritinemia persistente con saturación de transferrina en rangos normales), así como déficit de alfa-1 antitripsina. Se detectaron también niveles de glicemia de ayuno superiores a 100 mg/dL (i.e. 05 mg/dL) y un índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) anormal (4,9; cuando el valor de referencia para la población de Chile es de ≤2,6), por lo que se indicó Metformina 500 mg dos veces al día.

En mayo del 2009, ante la persistencia de hipertransaminasemia, se decidió efectuar una biopsia hepática, la que informó la presencia de esteatosis de gota mediana y grande en aproximadamente 45% de los hepatocitos (figura 1A). No se observó fibrosis, balonización, cuerpos de Mallory ni depósitos de hemosiderina (tinción de azul de Prusia). Se reforzaron las indicaciones de estilo de vida saludable y se recomendó control semestral.

El paciente realizó controles periódicos sin variaciones en su peso y con persistencia de hipertransaminasemia en rangos similares a los observados previamente. Se efectuó evaluación no invasiva de la presencia de fibrosis hepática con técnicas de ultrasonido en el 2013 mediante ARFI (Acoustic radiation force impulses) y el 2017 mediante elastografía vibratoria transiente (Fibroscan®). Ambas técnicas informaron valores sugerentes de ausencia de fibrosis hepática significativa (F0-F1). En el año 2018 los exámenes exhibieron resultados similares a los previos, salvo por la aparición de trombopenia leve (142×109/L). Se calculó el índice FIB-4, cuyo resultado fue de 2.35. Se decide obtener un estudio de imagen abdominal mediante una resonancia magnética, la que revela la presencia de alteraciones morfológicas sugerentes de una hepatopatía crónica inicial, esteatosis hepática leve y leve sobrecarga hepática de hierro. Lo anterior determinó la

FIGURA 1



A. Tejido hepático con acentuada esteatosis predominantemente macrovesicular e infiltrado inflamatorio lobulillar leve, preeminentemente linfocitario; B. Tejido hepático con prominente esteatosis de tipo macrovesicular, infiltrado inflamatorio linfocitario (cabeza de flecha) y balonización focal de hepatocitos con presencia de cuerpos de Mallory-Denk (flechas). C. Tejido hepático con distorsión arquitectural, esteatosis leve, acentuado infiltrado inflamatorio y fibrosis acentuada pericelular, periportal y con formación de puentes (flechas, tinción tricrómica de Masson). Barra=100 µm.

Adaptado de: Arab JP, Schalper K y Arrese M. Gastroenterol Latinoam 2014;25(4):308-13.

realización de una nueva biopsia hepática, la que informó la presencia de cirrosis hepática, con alteraciones morfológicas compatibles con esteatohepatitis activa y hemosiderosis hepática leve, con patrón de tipo secundario (figura 1B).

El paciente fue nuevamente instruido sobre la importancia de implementar cambios en su estilo de vida, y se acuerda con él trabajar de manera intensiva este aspecto antes de aplicar medidas farmacológicas. El manejo nutricional y el ejercicio físico regular lo llevaron a perder 10 kilos de peso en 5 meses. Por primera vez desde el momento del diagnóstico de HGNA, esto se asoció a una normalización de todos los parámetros previamente alterados (elevación de niveles séricos de aminotransferasas y ferritina) y a una reducción del índice HOMA (desde 5,8 a 3.5). Se realizó además una endoscopía digestiva alta la cual no reveló la presencia de várices esofágicas y se educó al paciente sobre la pertinencia de realizar tamizaje semestral de hepatocarcinoma (CHC) con ultrasonografía.

HISTORIA NATURAL DEL HGNA

El conocimiento sobre la historia natural del HGNA ha evolucionado significativamente durante la última década[7]. Diversos estudios muestran que los pacientes con HGNA tienen mayor mortalidad que la población general, siendo las tres principales causas de muerte, en orden descendente, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la enfermedad hepática avanzada[9]. Con respecto a esta última, la proporción de individuos con HGNA que evolucionan a cirrosis es variable[7,10], observándose diferencias sustanciales entre pacientes en cuanto a la progresión de la enfermedad.

Debe tenerse en cuenta que la sigla HGNA se usa para agrupar a un espectro de lesiones histológicas hepáticas que incluyen la presencia de esteatosis de distinto grado, la presencia de infiltrado de células inflamatorias (es decir, neutrófilos y linfocitos), signos de daño celular (es decir, balonización) y grados variables de fibrosis. Tradicionalmente se distinguen dos grupos: la enfermedad por HGNA (NAFL por sus siglas en inglés) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH por sus siglas en inglés). Aun cuando el criterio para diagnosticar EHNA ha ido cambiando a lo largo del tiempo, hoy existe consenso en que se requiere la presencia de balonización para establecer su diagnóstico. Se suma al espectro la cirrosis asociada a HGNA/EHNA, que generalmente es un diagnóstico clínico sustentado en la exclusión de otras causas de enfermedad hepática y la presencia de alteraciones metabólicas. Por lo expuesto, es posible comentar que los datos sobre la historia natural de la enfermedad hepática en el HGNA son limitados, pues se derivan esencialmente de estudios con biopsias pareadas y de mortalidad de causa hepática en cohortes de pacientes biopsiados, lo que implica un sesgo de selección significativo.

Sobre la base de tales datos, se ha calculado que hasta 30% de los pacientes con EHNA puede evolucionar a fibrosis hepática avanzada o cirrosis durante una década[7,11,12]. En contraste, los pacientes con esteatosis aisladas o alteraciones histológicas que no cumplen el criterio de EHNA suelen tener un curso clínico no progresivo, aunque también en menor proporción o en mayor tiempo pueden desarrollar fibrosis significativa y cirrosis[12,13]. Algunas estimaciones sustentadas en metaanálisis de datos publicados indican que el riesgo de

progresión a cirrosis en los pacientes con esteatosis simple está entre 0 y 4% en 20 años[14]. Los factores de riesgo para dicha evolución se asocian con el grado de disfunción metabólica, ya que la presencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia está relacionada con la progresión de la enfermedad[15]. Por otra parte, varios estudios prospectivos han destacado la relevancia pronóstica de la presencia y severidad de fibrosis hepática en la estimación del pronóstico a largo plazo del HGNA[16,17]. Estimaciones de metaanálisis sugieren que la fibrosis progresa a un ritmo más lento en el hígado graso sin EHNA que cuando está presente (una etapa de progresión de fibrosis en 14.3 años para HGNA sin EHNA frente a 7.1 años para EHNA).

Recientemente se ha destacado el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (CHC, HCC por sus siglas en inglés) en EHNA tanto con cirrosis asociada como sin ella[18,19]. Como ya fue mencionado, diversos estudios longitudinales han demostrado que las personas con HGNA, en particular aquellas con EHNA, mueren principalmente de enfermedades cardiovasculares[20,21]. Asimismo, se ha relacionado la presencia de HGNA con el desarrollo de aterosclerosis acelerada, lo que agrega relevancia clínica a esta patología.

EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS/CIRROSIS EN HGNA: ESTADO ACTUAL

La presencia y severidad de la fibrosis hepática es el principal factor determinante para predecir el pronóstico del HGNA[16]. En efecto, el grado de fibrosis permite estimar el riesgo de progresión a cirrosis así como la mortalidad vinculada a complicaciones hepáticas, e incluso la mortalidad global[17].

La biopsia hepática es considerada el patrón de oro para estimar la fibrosis hepática[22]. Sin embargo, este método es invasivo (y, por ende, no exento de complicaciones), costoso, sujeto a errores de muestreo y a variabilidad interobservador. Debido a estas características y a la elevada prevalencia de HGNA en la población general, realizarla en forma sistemática no se considera un enfoque práctico para su estadificación.

Existen numerosos métodos no invasivos disponibles para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con HGNA[23]. Estas herramientas generalmente se dividen en dos categorías: a) puntajes clínico-bioquímicos, y b) pruebas para la medición de la rigidez hepática (como índice indirecto de la presencia y severidad de la fibrosis hepática) basadas en técnicas de ultrasonido o imágenes.

Los puntajes clínico-bioquímicos no patentados pueden calcularse con información clínica y biomarcadores bioquímicos baratos y ampliamente disponibles. Dentro de los puntajes más ampliamente validados se encuentran:

- El puntaje de BARD, diseñado específicamente para HGNA. Incluye datos referidos al antecedente de diabetes mellitus, BMI, AST y ALT.
- El puntaje de fibrosis NAFLD (NFS, por sus siglas en inglés), también exclusivo para HGNA, incluye las variables edad, BMI, AST, ALT, recuento de plaquetas y albúmina.
- El puntaje FIB-4, que incluye las variables edad, ASL, ALT y recuento de plaquetas.

Es importante mencionar que todos estos puntajes fueron desarrollados en poblaciones con una mayor prevalencia de EHNA y fibrosis hepática que la encontrada en población general. Por esa razón, todos presentan excelentes valores predictivos negativos (mayores al 95%) y su mayor utilidad radica en la exclusión de fibrosis avanzada. En contrapartida, su utilidad para determinar la presencia de fibrosis (valor predictivo positivo) es mucho menor[24]. Al ser comparados en un reciente metaanálisis, NSF y FIB-4 resultaron los puntajes con mayor precisión diagnóstica: ambos alcanzaron un AUROC de 0.84[23]. Hace poco se ha descrito un nuevo índice, llamado Hepamet, que incluye variables tales como sexo, edad, presencia de diabetes o resistencia a la insulina, niveles de AST, albúmina y recuento de plaquetas, y podría aportar mayor precisión que los sistemas FIB-4 y NFS[25].

En lo que respecta a los métodos de estimación de la rigidez hepática basados en ultrasonido o imágenes, la elastografía de transición (Fibroscan®) es la prueba más validada para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. Esta técnica ha demostrado excelente eficacia para el diagnóstico de la fibrosis avanzada/cirrosis (AUROC 0.92) con valores predictivos negativos (VPN) elevados, superiores a sus valores predictivos positivos (VPP). Al igual que otros métodos no invasivos, su precisión disminuye para estadificar fibrosis en estadios intermedios. En una minoría de pacientes no es posible realizarla; su aplicabilidad aumentó con el desarrollo de la sonda XL para pacientes obesos con resultados comparables. Presenta falsos positivos en el contexto de congestión hepática, falta de ayuno, inflamación hepática y colestasis[23].

Otros métodos de elastografía disponibles para la evaluación de la rigidez hepática son la elastografía de onda de corte (SWE) y el impulso por imagen de fuerza de radiación acústica (ARFI). Ambos se basan en técnicas de ultrasonido y ofrecen adicionalmente la visualización directa del parénquima hepático. Estos métodos tienen valores de eficacia comparables con la elastografía de transición para la estimación de la fibrosis avanzada; sin embargo, existen datos insuficientes sobre su calidad y eficacia como métodos de seguimiento a largo plazo[24]. Finalmente, existen numerosos softwares disponibles para la realización de elastografía mediante resonancia magnética. En un metaanálisis reciente este método alcanzó un AUROC de 0.94 para la detección de fibrosis avanzada. Sin embargo, su escasa disponibilidad y elevado costo limitan su uso en el algoritmo de evaluación de la fibrosis hepática en la práctica diaria.

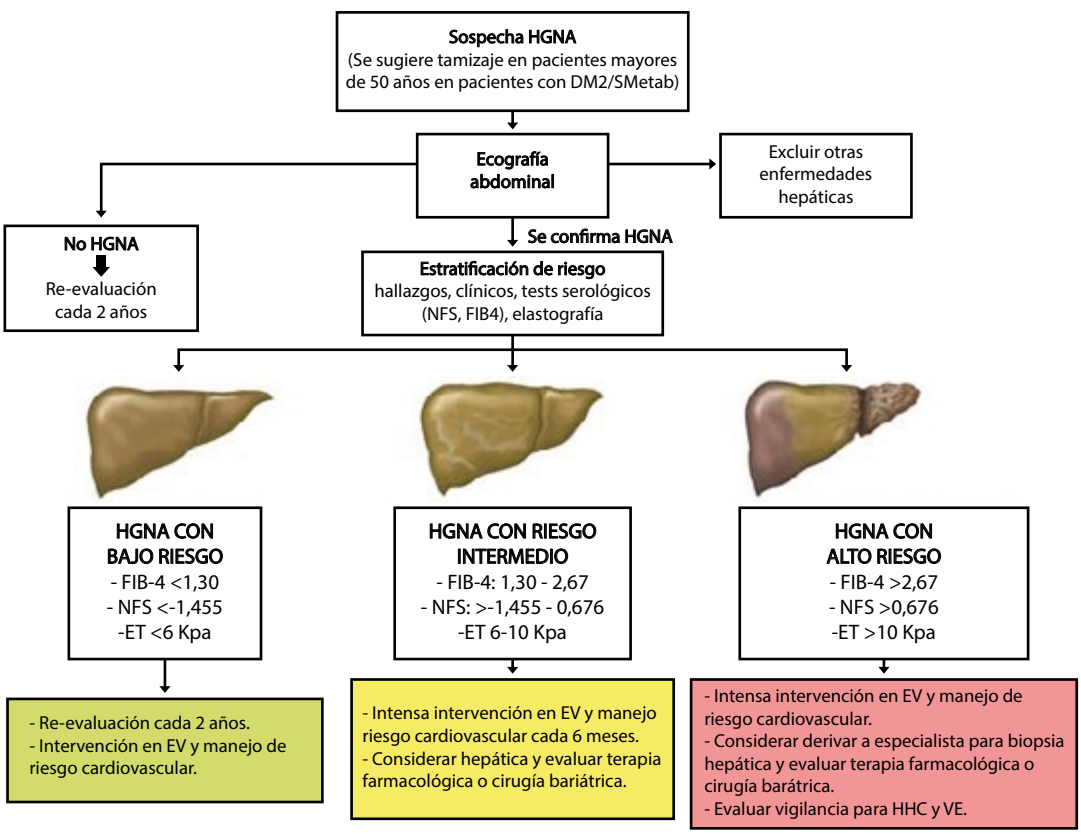
En la práctica clínica se ha propuesto utilizar pruebas no invasivas para la estatificación de riesgo inicial. Debido a sus valores predictivos negativos óptimos, los biomarcadores séricos como FIB-4 o NFS podrían usarse inicialmente para descartar fibrosis avanzada. Los pacientes con riesgo intermedio o alto de fibrosis deben someterse a una evaluación adicional mediante una técnica basada en elastografía como Fibroscan (se puede considerar otras técnicas de elastografía de acuerdo con la disponibilidad local). Siempre que no se pueda excluir la presencia de fibrosis avanzada o existan discrepancias en los resultados de las herramientas utilizadas que determinen duda clínica, se debe considerar efectuar una biopsia hepática[26,27]. La figura 2 muestra un algoritmo sugerido para la

valoración de la fibrosis y estratificación de riesgo en pacientes con HGNA.

RIESGO Y VIGILANCIA DEL CHC EN HGNA

Datos recientes han confirmado que el CHC es el quinto tumor más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. El HGNA se presenta como una de las principales causas de CHC, con una tendencia creciente que va en paralelo con el incremento de su prevalencia[28,29]. La vigilancia, diagnóstico y manejo del CHC asociado a HGNA representan un desafío por la carga de la enfermedad hepática subyacente, la posibilidad de desarrollo de CHC en ausencia de cirrosis y el menor acceso al tratamiento curativo por la presencia de comorbilidades y/o por un diagnóstico tardío. Existe información muy limitada sobre la vigilancia del CHC en estos pacientes, principalmente dirigida a los médicos clínicos que son los que habitualmente realizan sus controles. Hay desconocimiento en lo que respecta a los pacientes con HGNA que debieran ser incluidos en programas de seguimiento de CHC, así como también de las herramientas para establecer riesgo, la frecuencia de monitoreo y los factores de riesgo asociados a la incidencia del tumor.

FIGURA 2



EV, estilo de vida; VE, várices esofágicas; HCC, carcinoma hepatocelular.
Fuente: Elaboración propia.

Recientemente, la American Gastroenterological Association (AGA) ha emitido un documento con recomendaciones y guías para el seguimiento de estos pacientes de manera de optimizar la vigilancia y el diagnóstico de CHC[30].

En primer lugar, está bien establecido que la vigilancia del CHC debe ser considerada en todo paciente con cirrosis secundaria a HGNA. Esta recomendación se fundamenta en que la vigilancia del CHC se justifica independientemente de la etiología de la cirrosis cuando el riesgo de CHC es superior a 1,5% al año. Esto aplica a los pacientes con cirrosis por HGNA en quienes el riesgo anual de CHC fluctúa entre 2,5 a 3,0%.

Más allá de la existencia de cirrosis, el HGNA y el CHC comparten factores de riesgo tales como obesidad, síndrome metabólico y diabetes[31]. Esto cobra particular relevancia si tenemos en cuenta que aproximadamente el 80% de los pacientes con HGNA tienen obesidad y/o diabetes como enfermedades coexistentes.

La recomendación de vigilancia podría extenderse a los pacientes con fibrosis avanzada, incluso en ausencia de cirrosis, ya que la incidencia de CHC también está incrementada en ellos. Por eso, la estadificación de la fibrosis hepática es de gran importancia[30]. La educación de los profesionales que siguen a estos pacientes (clínicos, diabetólogos, médicos de familia, etc.) en lo que respecta a las herramientas disponibles para establecer el riesgo de fibrosis es indispensable y urgente.

La vigilancia en estos pacientes debe ser hecha con ecografía cada 6 meses. Los profesionales que realizan estos estudios deben estar entrenados en la identificación de CHC, especialmente en esta población de pacientes en los que la obesidad o la esteatosis misma puede dificultar la identificación de nódulos. Si la calidad de la ecografía es subóptima, podría justificarse el uso de métodos de mayor definición como la tomografía o la resonancia.

Un punto que ha sido muy debatido últimamente es si los pacientes con HGNA y ausencia de fibrosis avanzada deben ser incluidos en programas de tamizaje de CHC.

Varios estudios han mostrado que los pacientes con HGNA tienen una incidencia aumentada de CHC, incluso en ausencia de fibrosis avanzada. Aun teniendo en cuenta esta posibilidad, estudios recientes concluyeron que el riesgo estimado es muy bajo como para justificar estrategias de detección en todos los pacientes[32,33]. Por lo tanto, con base en la evidencia actual, la incidencia de CHC en pacientes con HGNA y estados precoces de la enfermedad (F0 a F2) es extremadamente baja y no bien definida. En consecuencia, la detección sistemática no parece una estrategia recomendable en este momento[34]. Tal vez en un futuro estudios hoy en desarrollo arrojen luz sobre factores genéticos que pueden predecir mayor riesgo de desarrollar CHC y, de esa manera, justificar estrategias de detección en pacientes no cirróticos.

La recomendación de cambios en el estilo de vida y otras medidas dirigidas al control de la enfermedad de base serán las mejores estrategias para prevenir la progresión de la enfermedad y así disminuir el riesgo de CHC. Adicionalmente, la interrupción del tabaquismo y de la ingesta alcohólica son dos medidas que beneficiarán a estos

pacientes, ya que el tabaco y el alcohol han sido identificados como factores que aumentan el riesgo de progresión de la fibrosis y de desarrollo de CHC.

CONCLUSIONES Y PERSPECTVAS

El paciente de nuestro caso es ilustrativo del potencial de progresión a cirrosis que tiene una persona con HGNA en cuya histología inicial no se demostraron elementos de EHNA ni fibrosis. Como factores de riesgo destacan la presencia de resistencia a la insulina y dislipidemia aterogénica, ambas asociadas a progresión de la enfermedad. Ello sugiere que los pacientes con tales factores deben ser manejados de manera intensiva desde el punto de vista de los cambios de estilos de vida y monitorizados cercanamente en lo que respecta a la progresión de la enfermedad.

En el seguimiento del paciente se utilizaron pruebas de evaluación no invasiva de la fibrosis (radiación acústica de la fuerza de impulso [ARFI por sus siglas en inglés] y elastografía hepática transitoria), los que sin embargo no detectaron la presencia de fibrosis significativa. Si bien es cierto que el rendimiento de estas exploraciones es muy satisfactorio, hay que tener en cuenta que tienen un margen de error significativo. En consecuencia, ante la duda clínica o discrepancia entre pruebas, hay que efectuar exámenes de imagen complementarios (es decir, resonancia magnética de abdomen, idealmente con elastografía hepática) o una biopsia hepática. En el caso clínico descrito, esta última contribuyó a clarificar el diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico de cirrosis asociada a HGNA/EHNA, el paciente debe ser sometido a controles seriados con el propósito de detectar la aparición de hipertensión portal y sus complicaciones, así como vigilar el CHC con ultrasonido semestral de acuerdo con las recomendaciones actuales. El manejo intensivo de los factores metabólicos para prevenir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular incidental tiene enorme relevancia en pacientes como el descrito. Por lo anterior, es aconsejable que estos sean incluidos en programas multidisciplinarios que manejen óptimamente los aspectos metabólicos, nutricionales y hepatológicos que inciden en la evolución del HGNA.

Otro aspecto importante puesto de relieve por el caso descrito es que el HGNA es una enfermedad altamente heterogénea y resulta difícil, sobre la base de los datos disponibles, predecir su progresión. Sin duda, la heterogeneidad clínica de los pacientes agrupados bajo la sigla HGNA es un fenómeno que ha dificultado el desarrollo de la investigación en esta enfermedad, ya que la compleja y dinámica interacción de múltiples factores (i.e. género, presencia de diversas variantes genéticas, coexistencia de otras comorbilidades, composición de microbiota diversa y distintos grados de consumo de alcohol, entre otros) determina la existencia de varios subfenotipos de la enfermedad con una evolución natural y un pronóstico distintos y, potencialmente, con una respuesta diferente al tratamiento. Por esta razón, recientemente un grupo de expertos ha propuesto reemplazar la sigla NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) por MAFLD (Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease o hígado graso asociado a disfunción metabólica en español) con el propósito de capturar mejor el factor principal involucrado en el desarrollo y progresión de la enfermedad

y evitar definir una enfermedad por lo que no es[35,36].

El mismo grupo de expertos propuso criterios positivos de diagnóstico que diferencian tres subtipos —i.e. pacientes con obesidad, pacientes no obesos y pacientes con T2DM—, los que podrían tener una historia natural diversa que debe considerarse al incluirlos en estudios clínicos[37]. Esta nueva denominación ha sido bien recibida por la comunidad científica y su utilización parece capturar a los pacientes con enfermedad más severa[38]. Aunque no se ha alcanzado consenso sobre su uso universal[39], el empleo de MAFLD es creciente por parte de los investigadores del área[40] y se piensa que puede contribuir al desarrollo de la medicina de precisión en estos pacientes[35].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotter TG, Rinella M. NAFLD 2020: The state of the disease. Gastroenterology 2020. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520302237

2. Arshad T, Golabi P, Henry L, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in North America. Curr Pharm Des 2020;26:993-7.

3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:11-20.

4. Majumdar A, Tsochatzis EA. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism 2020;154291.

5. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology 2018;67:123-33.

6. Bernstein DE. Nonalcoholic fatty liver disease: an expanding health care epidemic. Clinics in Liver Disease 2018;22:xiii-xiv. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.10.001

7. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease-an evolving view. Clin Liver Dis 2018;22:11-21.

8. Cholankeril G, Perumpail RB, Pham EA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, natural history, and diagnostic challenges. Hepatology 2016;64:954.

9. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129:113-21.

10. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413-9.

11. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009;13:511-31.

12. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, et al. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. Hepatology Communications 2018;2:199-

210. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1134

13. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62:1148-55.

14. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:643-54. e1-9; quiz e39-40.

15. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sc 2016;17(5):774. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/ijms17050774

16. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015;149:389-97.e10.

17. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017;65:1557-65.

18. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:411-28.

19. Golabi P, Rhea L, Henry L, et al. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Int 2019;13:688-94.

20. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism 2020;154170.

21. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. Gut 2020. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622

22. Arab JP, Barrera F, Arrese M. The evolving role of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol 2018;17:899-902.

23. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2019;156:1264-81.e4.

24. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. Gut 2020;69:1343-52.

25. Ampuero J, Pais R, Aller R, et al. Development and validation of Hepamet Fibrosis Scoring System - A simple, noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:216-25.e5.

26. Augustin S, Ahmed A, Alkhouri N, et al. Identification of patients with advanced fibrosis due to nonalcoholic fatty liver disease: considerations for best Practice. J Gastrointestin Liver Dis 2020;29:235-45.

27. Benítez C, Arab JP, Barrera F, et al. Integrative proposal for the use of biomarkers in clinical practice management of NAFLD/NASH. En: Romero-Gomez M (ed.). NAFLD and NASH: biomarkers in detection, diagnosis and monitoring. Cham Springer International Publishing; 2020, 225-36.

28. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:748-55.e3. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057

29. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2019;156:477-91.e1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065

30. Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA Clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. Gastroenterology 2020;158:1822-30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.053

31. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010;51:1972-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/hep.23527

32. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1342-59.e2. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.10.001

33. Reig M, Gambato M, Man NK, et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for hCC? Transplantation 2019;103:39-44. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000002361

34. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2018;155:1828-37.e2. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024

35. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology 2020;158(7):1999-2014.

36. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, Oliveira CP, Fassio E, Arab JP, et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(1):65-72.

37. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73(1):202-9.

38. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S,

et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. Liver Int 2020.

39. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal A, Harrison SA, Brunt E, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. Hepatology 2020.

40. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. Liver Int 2020;40(6):1254-61.

Hepatitis autoinmune

FERNANDO H. CALMET SCHWARTZMANN ▲, FERNANDO H. CALMET BRUHN ▲

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente la enfermedad hepática más común en el mundo, con una prevalencia promedio de 25% en la población general[1,2]. Por esta razón, se ha convertido en una de las causas principales de cirrosis y está emergiendo como una de las primeras indicaciones de trasplante hepático en los diferentes países del mundo[3,4]. El HGNA está estrechamente relacionado con la epidemia de obesidad y sobrepeso de carácter mundial, así como con la elevada frecuencia de diabetes mellitus tipo 2[5,6]. Los datos disponibles sobre la historia natural de los pacientes con HGNA son limitados y se basan en series de casos con biopsias seriadas, con el consiguiente sesgo de selección[7,8].

En el presente capítulo revisaremos, a propósito de un caso clínico, los datos existentes acerca de la historia natural del HGNA, enfocándonos en los factores de riesgo asociados al desarrollo de cirrosis y sus complicaciones, así como también en las herramientas disponibles para valorar la presencia de fibrosis hepática, considerada esta última la variable más relevante en materia de pronóstico de vida en esta enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

Paciente mujer de 42 años sin historia previa se presenta a la consulta tras el hallazgo de elevación de las transaminasas en sus análisis de laboratorio de rutina. Se encuentra asintomática y niega consumo de alcohol excesivo, drogas recreacionales, medicamentos o hierbas en los últimos seis meses, así como tatuajes o transfusiones. Es sexualmente activa sin protección en una relación monógama. No tiene antecedentes familiares de enfermedad hepática crónica. Al examen físico, muestra signos vitales y peso normales para su talla. No hay ictericia. El borde hepático es firme y palpable un centímetro por debajo del reborde costal derecho sin presencia de nódulos. No se palpa el bazo. No hay estigmas de enfermedad hepática crónica ni asterixis. Los exámenes de laboratorio revelan un AST y ALT de 155 U/L y 167 U/L, respectivamente; bilirrubina total de 1.7 mg/dL y bilirrubina directa de 0.3 mg/dL. La fosfatasa alcalina (FA) es normal. El hemograma también, con recuento plaquetario de 215×103/L. El tiempo de protrombina (TP) no se encuentra prolongado. Mayores estudios de laboratorio muestran persistencia

de la elevación de las transaminasas. Las serologías para hepatitis A, B, C y E revelan inmunización previa a hepatitis A y B, pero por lo demás son negativas. Hay presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en títulos de 1:160 y de anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) en títulos de 1:80, así como niveles de immunoglobulina G (IgG) 1.5 veces por encima del límite superior. La ferritina está elevada (455 µg/L), con una saturación de transferrina normal (25%). Los niveles de alfa-1-antitripsina son normales con un fenotipo MM. Un ultrasonido de abdomen muestra hiperecogenicidad hepática leve y un bazo de tamaño normal. Se realiza biopsia hepática, la cual muestra un infiltrado periportal con predominio de células plasmáticas y eosinófilos ocasionales. En la tinción tricrómica de Masson se notan algunos puentes fibrosos interportales. Se hace un diagnóstico de hepatitis autoinmune tipo 1 con fibrosis avanzada (estadio 3) y se inicia tratamiento con Prednisona 40 mg/día. Dos semanas después, el AST y el ALT mejoran a 74 U/L y 83 U/L, respectivamente, y se inicia Azatioprina 50 mg/día.

DEFINICIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es un cuadro inflamatorio del hígado de causa desconocida. Se asocia a la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y hepatitis periportal o de interfase en la biopsia hepática, y generalmente responde a terapia inmunosupresora. Es más común en mujeres y su presentación puede ser aguda o crónica. En un tercio de los pacientes adultos puede haber cirrosis hepática al momento de presentarse. Si no se trata, tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Por eso es importante su diagnóstico temprano. Antes era conocida como hepatitis lupoide y hepatitis crónica activa, así como hepatitis de células plasmáticas, hepatitis maligna, hepatitis autoclástica, hepatitis folicular, hepatitis de Waldenström y síndrome de Bearn-Kunkel-Slater.

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Los mecanismos patogénicos de la HAI siguen siendo desconocidos. Se postula que un agente ambiental desencadena una cascada de eventos mediados por células T dirigido a antígenos hepáticos en los pacientes genéticamente predispuestos. Esto acarrea un proceso necroinflamatorio y fibrótico en el hígado.

Los posibles desencadenantes incluyen agentes infecciosos, drogas y toxinas. Estos podrían tener una similitud estructural con los antígenos hepáticos, lo que conduce a la pérdida de la autotolerancia. Asimismo, puede haber un largo periodo de latencia entre la exposición y el inicio de la enfermedad, y el agente desencadenante puede no ser necesario para la perpetuación del cuadro. Entre los agentes infecciosos potenciales están los virus de las hepatitis A, B, C y E, el virus de Epstein-Bar, el citomegalovirus, el herpes simplex y el virus de las paperas. Algunas drogas como los antiinflamatorios no esteroideos, las estatinas, Fenofibrato, Hidralazina, Metildopa, Minociclina, Nitrofurantoína, Etanercept, Infliximab e Interferón, así como algunas hierbas y productos alternativos, incluyendo melatonina, glucosamina y condroitina, black cohosh y dai-saiko-to, pueden generar un cuadro de HAI inducida por drogas que es difícil de distinguir de la

HAI clásica, aunque la mayoría de estos pacientes mejoran con la descontinuación de la droga y un curso de glucocorticoides, y no requieren inmunosupresión crónica (véase el capítulo de los doctores Bessone y Ferrari).

Existen también factores genéticos que influyen en la presentación de autoantígenos, así como su reconocimiento por células T CD4. Los genes del sistema de antígenos leucocitarios humano (HLA, del inglés human leukocyte antigen) juegan aquí un rol importante. En la HAI tipo 1, la asociación más común es con HLA-D3 y HLA-D4, aunque también existe un vínculo con HLA-B8 y HLA-D13. Existe evidencia de que pacientes con HLA-D4 tienen un curso más benigno y con mejor respuesta a corticosteroides, al igual que más manifestaciones extrahepáticas. Por otro lado, pacientes con HLA-D3 y HLA-B8 responden menos a corticosteroides y tienen un curso más severo. En la HAI tipo 2 existe una asociación con HLA-B14, HLA-DR3, HLA-C4A-Q0 y HLA-DR7.

La injuria hepática en la HAI es el resultado de la inmunidad mediada por células. La presentación de antígenos por el HLA clase II en la superficie de los hepatocitos facilita la exposición de los elementos de la membrana de células hepáticas normales a células presentadoras de antígenos.

En la HAI se postula que las células presentadores de antígeno introducen un antígeno a las células T CD4. Estas, a su vez, se diferencian en células T-helper CD4 que pueden producir citoquinas tipo 1 y tipo 2. La diferenciación por la vía de citoquinas tipo 1 lleva a citotoxicidad mediada por células, donde las células T CD8 infiltran el hígado y atacan a los hepatocitos. Por otro lado, la diferenciación por la vía de citoquinas tipo 2 lleva a citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. Aquí, las células B se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos que a su vez se unen a la membrana de los hepatocitos, permitiendo que estos sean atacados por células NK (del inglés natural killer) con receptores Fc. También hay una asociación con el alelo complemento C4AQO, resultando en una deficiencia parcial de C4. Esto produce una reducción en la capacidad de eliminar virus, conduciendo a una reacción immune contra antígenos en las células infectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la HAI varía entre 1 a 2 casos por cada 100,000 individuos anualmente, y su prevalencia es de 10 a 20 casos por cada 100,000. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común en la 4ta. y 5ta. década de vida. Es más frecuente en las mujeres, aunque los varones tienden a desarrollarla más temprano y con enfermedad más severa. Se presenta en todos los grupos étnicos, pero es más común entre los caucásicos.

HISTOPATOLOGÍA

En la HAI, la histología es muy variada y no hay una característica patognomónica. Sin embargo, es típico el infiltrado periportal de linfocitos y células plasmáticas, a veces extendiéndose hacia el parénquima adyacente, invadiendo la placa limitante (hepatitis de interfase o piecemeal necrosis) y luego produciendo hepatitis lobular o panacinar. También puede encontrarse emperipolesis; es decir, la presencia de linfocitos intactos dentro del

citoplasma de los hepatocitos, así como hepatocitos en formación de rosetas. Es común encontrar diferentes grados de fibrosis que sugieren enfermedad subclínica previa, excepto en los casos de HAI aguda severa o fulminante. En los casos más avanzados hay distorsión del parénquima hepático, fibrosis extensa y nódulos regenerativos que definen la presencia de cirrosis. Puede haber ocasionalmente un infiltrado peribiliar, aunque este representa una extensión de la inflamación periportal. La presencia concomitante de colangitis destructiva, ductopenia, granulomas y gránulos de cobre debe levantar la sospecha de un síndrome variante con colangitis biliar primaria (CBP). Asimismo, la presencia de fibrosis obliterante de las vías biliares, ductopenia y edema portal sugiere un síndrome variante con colangitis esclerosante primaria (CEP).

CLASIFICACIÓN

Hay dos tipos de HAI basados en los marcadores serológicos. Anteriormente se plantearon una multitud de clasificaciones diferentes, definiendo hasta 8 tipos de HAI, aunque nunca fueron ampliamente aceptadas y carecen de utilidad clínica.

Hepatitis autoinmune tipo 1

Es el más frecuente: representa el 80% de casos de HAI. Se caracteriza por la presencia de ANA y ASMA, así como por una elevación de la inmunoglobulina G (IgG). También se puede encontrar anticuerpos antiactina que tienen mayor especificidad aunque menor sensibilidad que ASMA, así como anticuerpos anticitoplasma neutrofílico perinucleares (pANCA) atípicos. Estos últimos también han sido llamados anticuerpos antinucleares neutrofílicos perinucleares (pANNA) porque están dirigidos contra elementos nucleares. Otros anticuerpos descritos son los anticuerpos antirreceptor de asialoglicoproteína (anti-ASGPR) y antiantígeno hepático soluble/hígado-páncreas (anti-SLA/LP).

Ocurre en cualquier grupo etario (principalmente mayores de 10 años) y predomina en mujeres (75%). Es de presentación aguda en hasta 40% de los casos y, a veces, fulminante. En 38% de los pacientes puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo tiroiditis autoinmune (12%), enfermedad de Graves (6%) y colitis ulcerativa (6%). Otras enfermedades asociadas con menor frecuencia son: enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, anemia perniciosa, esclerodermia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmune, crioglobulinemia, vasculitis leucocitoclástica, nefritis, eritema nodoso, lupus eritematoso sistémico y alveolitis fibrosante.

Hepatitis autoinmune tipo 2

La HAI tipo 2 representa el 10% de casos de HAI. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimicrosomales de hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1) y la ausencia de ANA y ASMA. Los anticuerpos anti-LKM1 tienen como antígeno diana al citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Cabe resaltar que los anticuerpos anti-LKM1 han sido descritos también en la hepatitis C crónica. También están asociados los anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1), anti-SLA/LP y anti-LKM3. La elevación de la IgG es menor que en la HAI tipo 1.

Es también más común en mujeres (89-95%), aunque suele presentarse a una edad menor (de 2 a 14 años). Tiende a tener un curso más severo que la HAI tipo 1 y su respuesta a los corticosteroides es menor. Hasta un 34% se asocia a otras enfermedades autoinmunes, incluyendo tiroiditis autoinmune, vitíligo, diabetes mellitus (DM) tipo 1, síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (síndrome de Whitaker o APECED, del inglés autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy). En el caso de APECED se asocia con anticuerpos antimicrosomales hepáticos (anti-LM).

SÍNDROMES VARIANTES

No todos los pacientes muestran un cuadro clásico de HAI y en algunos las características se sobreponen con las de CBP y CEP. Estos pacientes representan una minoría y pueden tener diferentes presentaciones temporales. Algunos pacientes manifiestan un cuadro con características de dos entidades de forma simultánea. Otros tienen una presentación secuencial, inicialmente con un fenotipo de HAI clásica, CBP o CEP, y luego desarrollan características de una segunda entidad. Asimismo, se han postulado diferentes relaciones entre HAI, CBP, CEP y los síndromes variantes. Se plantea que existe un espectro continuo de enfermedad entre las características patológicas de estos síndromes; que los síndromes variantes representan entidades distintas; o que se trata de pacientes con un desorden primario con características de un segundo desorden. Esto refleja nuestra ignorancia en cuanto a la etiología y la patogénesis de estos cuadros; cualquier conjunto de criterios diagnósticos para estos síndromes variantes es arbitrario. Los criterios diagnósticos para la HAI del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, tanto el original como el simplificado, no han sido validados para los síndromes HAI-CBP o HAI-CEP y no deben ser usados en estos casos. Hay otros grupos de pacientes que tienen HAI con características atípicas o que carecen de autoanticuerpos.

Síndrome variante con colangitis biliar primaria

Estos pacientes tienen características de HAI superimpuestas a CBP, usualmente con presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), así como colestasis y biopsia hepática con características de ambas entidades. La mayoría muestra características de HAI y CBP al inicio de la enfermedad, aunque en algunos la presentación es disociada temporalmente, usualmente con una presentación inicial de CBP que luego evoluciona y adquiere características de HAI. El diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con una elevación marcada de la FA, presencia de anticuerpos AMA, colangitis destructiva, ductopenia, o granulomas en la biopsia hepática y la persistencia de colestasis a pesar del uso de corticosteroides. La mayoría se presenta en la edad adulta. Algunos pacientes con CBP no tienen AMA y el curso clínico es idéntico al de aquellos con presencia de AMA. Este grupo se ha denominado CBP AMA-negativo. En el contexto de síndromes variantes, la ausencia de AMA en un paciente con características de HAI y CBP no descarta el diagnóstico de este síndrome variante. Por otro lado, los pacientes con HAI pueden tener presencia de AMA de forma transitoria y

en títulos bajos. La ausencia de colestasis y de cambios histológicos sugerentes de CBP representa un epifenómeno inmune y no constituye un síndrome variante.

Chazouillères et al. desarrollaron los criterios de París para el diagnóstico del síndrome variante HAI-CBP (tabla 1). Estos tienen una sensibilidad y especificidad de 92 y 97% respectivamente, aunque la sensibilidad disminuye en los pacientes con colestasis menos severa. La prevalencia de este síndrome variante se ha reportado en 5-9% de pacientes con CBP usando estos criterios.

Los pacientes con síndrome variante HAI-CBP tienen mayores tasas de hipertensión portal, várices esofágicas, sangrado digestivo, ascitis y mortalidad o necesidad de trasplante hepático, comparados con los pacientes con solo HAI o CBP.

TABLA 1. *Criterios diagnósticos del síndrome variante HAI-CBP.*

Criterios para CBP
• Fosfatasa alcalina (FA) ≥2 veces el límite superior o γ-glutamil transpeptidasa (GGTP) ≥5 veces el límite superior • Presencia de AMA • Biopsia hepática con lesiones floridas de los ductos biliares
Criterios para HAI
• Alanina transaminasa (ALT) ≥5 veces el límite superior • IgG ≥2 veces el límite superior o presencia de ASMA • Biopsia hepática con infiltrado linfocítico periportal o periseptal y hepatitis de interfase (*piecemeal necrosis*)

Nota: Se requiere la presencia de por lo menos 2 criterios para CBP y 2 criterios para HAI para diagnosticar el síndrome variante HAI-CBP.

Síndrome variante con colangitis esclerosante primaria

El síndrome variante HAI-CEP se caracteriza por hallazgos de HAI, ausencia de AMA y cambios colangiográficos característicos en el caso de CEP de ductos grandes, o presencia de fibrosis periductal o fibrosis concéntrica en piel de cebolla en la biopsia hepática en el caso de CEP de ductos pequeños. Alrededor del 6% de los pacientes con HAI tiene un síndrome variante con CEP. Un 16% de los pacientes con HAI tiene colitis ulcerativa (CU) y un 42% con HAI y CU tiene cambios colangiográficos de CEP. En niños, la CU está presente en 20% de casos de HAI y 45% de casos de síndrome variante HAI-CEP. En los pacientes con HAI, la presencia de colestasis, enfermedad inflamatoria intestinal o una pobre respuesta a terapia inmunosupresora debe despertar la sospecha de un síndrome variante HAI-CEP.

El síndrome variante con CEP es más frecuente en los niños, en quienes se llamó previamente colangitis esclerosante autoinmune (CEA), aunque se postula que esta entidad es parte del espectro de la HAI. Cabe resaltar que hasta en un 35% de esta población puede haber

cambios en la colangiografía sin presentar cambios biliares en la biopsia hepática. Es también notoria la mejor respuesta a inmunosupresores en los niños, similar a la de los pacientes con HAI clásica, que contrasta con la pobre respuesta en los adultos con el síndrome variante HAI-CEP.

Síndrome variante con colestasis

Hasta un 8% de los pacientes con HAI tiene cierto grado de colestasis asociado a cambios histológicos de los ductos biliares en ausencia de AMA y de cambios colangiográficos sugerentes de CEP. Es probable que esto represente un grupo heterogéneo de pacientes con síndrome variante HAI-CBP AMA-negativo, así como HAI-CEP de ductos pequeños. Algunos pacientes que cumplen criterios de HAI clásica presentan un patrón colestásico con elevación de la FA que se resuelve con corticosteroides, aunque una respuesta subóptima debe elevar la sospecha de un componente de HAI-CBP o HAI-CEP. Por otro lado, algunos pacientes con HAI tienen extensión de la inflamación periportal hacia los ductos biliares que causa colangitis destructiva, aunque en ausencia de colestasis clínica no deben clasificarse como un síndrome variante y deben ser manejados como HAI clásica.

Hepatitis autoinmune seronegativa

Entre 10-20% de los pacientes con HAI clásica carecen de ANA, ASMA y anti-LKM1 al inicio de la enfermedad. Sin embargo, tienen las mismas características clínicas e histológicas, así como el mismo pronóstico y la misma respuesta a inmunosupresores que los pacientes con presencia de estos anticuerpos. La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico. En algunos de estos pacientes se puede detectar otros anticuerpos como pANCA atípicos, anti-SLA/LP, anti-LC1, o incluso IgA antiendomisial y antitransglutaminasa tisular. En otros, los anticuerpos convencionales se hacen positivos durante el curso de la enfermedad. Los pacientes que presentan un cuadro clásico de HAI y una biopsia sugestiva, sin autoanticuerpos convencionales, son candidatos para un ensayo terapéutico con corticosteroides. Una respuesta clínica ayuda a sustentar el diagnóstico de HAI.

Hepatitis autoinmune asociada a IgG4

La HAI-IgG4 es una nueva entidad caracterizada por la acumulación de células plasmáticas que expresan IgG4 en el hígado. Se ha realizado el diagnóstico con presencia de células IgG4-positivas en la biopsia hepática y elevación de IgG4 en sangre. Todavía se debe determinar si es un subtipo de HAI o una manifestación hepática de enfermedad relacionada a IgG4. Se presenta con colangiopatía e ictericia y debe diferenciarse de la HAI-CEP.

Hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica autoinmune

Es una entidad rara que se presenta temprano en la vida con enfermedad hepática severa y progresiva asociada a anemia hemolítica Coombs-positivo. El cuadro clínico es agresivo y lleva a falla hepática y la muerte. La respuesta a los inmunosupresores es pobre y el trasplante hepático usualmente es necesario por recurrencia de la enfermedad.

HAI asociada a poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica

También llamada síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, es un cuadro autosómico recesivo poco común causado por la mutación del gen regulador autoinmune (AIRE) que produce una pérdida en la tolerancia inmune central con presencia de autoanticuerpos a diversos órganos. Usualmente se presenta en la infancia con candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison asociados a HAI.

Injuria hepática inducida por drogas (IHID) y hepatitis autoinmune

En esta relación hay tres escenarios: 1) IHID con un fuerte componente inmunoalérgico que simula una HAI; 2) HAI simulando IHID debido a la exposición reciente a una droga, que mejora espontáneamente al suspender dicha droga; y 3) HAI desencadenada por una droga (HAI inducida por drogas). Los agentes causales más comunes son: Nitrofurantoína, Minociclina e Infliximab. En el 30% de casos hay evidencia de hipersensibilidad como fiebre, erupción cutánea y eosinofilia. La suspensión de la droga usualmente lleva a la resolución clínica y de laboratorio dentro del mes y, raramente, hasta los 3 meses. En los casos severos con transaminasas >3 veces el límite superior o bilirrubina >2 veces el límite superior (ley de Hy), o en los casos que no se resuelven tras suspender la droga, el tratamiento es con glucocorticoides. A diferencia de la HAI clásica, la recaída es rara tras suspender los glucocorticoides y, de ocurrir, debe tratarse como una HAI clásica.

Hepatitis autoinmune recurrente postrasplante y hepatitis autoinmune de novo

Mencionaremos dos escenarios relacionados con el trasplante hepático. El primero es la HAI recurrente postrasplante, que ocurre en 12-46% de los pacientes tras un promedio de 4.6 años y que debe diferenciarse de un episodio de rechazo agudo. El segundo es la HAI de novo, que se presenta en los pacientes que han recibido un trasplante hepático por una indicación diferente a HAI. Ocurre en 1-7% de pacientes entre 1 a 10 años postrasplante y es más común en niños. Se manifiesta con elevación de las transaminasas, hipergamaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos ANA, ASMA y anti-LKM1, incluyendo un subtipo atípico denominado anti-glutatión-S-transferasa T1 (anti-GSTT1). La HAI de novo debe también diferenciarse de un episodio de rechazo agudo y de otras complicaciones postrasplante. La presencia de algunas características histológicas atípicas ha llevado a proponer que este cuadro sea denominado rechazo rico en células plasmáticas. Esto es aún controversial y se requieren más estudios para determinar si representa un fenómeno autoinmune (HAI de novo) o aloinmune (rechazo rico en células plasmáticas).

CUADRO CLÍNICO

La HAI afecta principalmente a las mujeres (75-80% de pacientes). Aunque fue inicialmente descrita en mujeres jóvenes, puede presentarse a cualquier edad, incluso después de los 60 años en 20% de casos, así como en cualquier grupo étnico. La presentación de la HAI es heterogénea: abarca un espectro que

va desde el paciente asintomático con alteraciones en el perfil hepático hasta el paciente con HAI aguda severa o con falla hepática aguda. Por lo general, el curso tiende a ser más severo en los pacientes jóvenes y en los varones.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con HAI presenta un cuadro de hepatitis aguda ictérica y, raramente, falla hepática aguda. Una mayor proporción de pacientes presenta, sin embargo, síntomas sistémicos inespecíficos y en algunos puede haber un curso fluctuante con periodos de mejoría espontánea. Lo característico es encontrar fatiga (86%), malestar abdominal (48%), prurito (36%), hiporexia (30%), mialgias (30%), diarrea (28%), fiebre (18%), náuseas, malestar general, pérdida de peso, artralgias de articulaciones pequeñas, artritis y oligomenorrea. En 15-20% de los pacientes ocurre de forma asintomática. En la presentación inicial muchos pacientes tienen fibrosis hepática y hasta un 30% tiene cirrosis, lo que indica un periodo de enfermedad subclínica previo. Es común la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, colitis ulcerativa, vitíligo, DM tipo 1, artritis reumatoide y enfermedad celiaca.

Al examen físico es posible encontrar hepatomegalia (78%) e ictericia (69%). También es frecuente encontrar telangiectasias (58%) y esplenomegalia (32%), incluso en estadios precirróticos. En los casos más avanzados, especialmente en los cirróticos, podemos encontrar ascitis (20%), encefalopatía hepática (14%), caput medusae, ginecomastia, atrofia testicular, eritema palmar, contracturas de Dupuytren, hipertrofia parotídea, dedos hipocráticos y uñas de Terry

DIAGNÓSTICO

En la HAI no hay características patognomónicas que permitan un diagnóstico inmediato. Este se basa en un conjunto de alteraciones clínicas, factores epidemiológicos, síntomas y hallazgos físicos, sumados a cambios en el laboratorio y la exclusión de otras causas posibles de enfermedad hepática, como hepatitis viral (hepatitis A, B, C, E, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de herpes simplex), esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, injuria hepática inducida por drogas, enfermedad de Wilson, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de α-1 antitripsina, CBP y CEP, entre otras. La enfermedad celiaca también puede presentarse con enfermedad hepática leve similar a la HAI.

Laboratorio

En los exámenes de laboratorio podemos encontrar una elevación predominante de las transaminasas y de la bilirrubina directa, con FA normal o ligeramente elevada e hipergamaglobulinemia. La GGTP puede estar elevada, pero carece de significado clínico. Hay una elevación desproporcionada de la IgG, que se encuentra 1.2 a 3.0 veces sobre el nivel normal, aunque puede ser normal en 5-10% de los pacientes. La IgM se eleva raramente y la IgA permanece normal. Algunos casos presentan colestasis con niveles altos de bilirrubina conjugada y FA. En estos últimos se debe diferenciar de obstrucción biliar extrahepática, formas colestásicas de hepatitis viral, injuria hepática inducida por drogas, CBP, CEP y síndromes variantes. Otros hallazgos en el laboratorio son leucopenia leve, anemia normocrómica, anemia hemolítica

Coombs-positivo, trombocitopenia, eosinofilia y elevación de la velocidad de sedimentación globular.

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos es un componente fundamental en el diagnóstico: se detectan en aproximadamente 70-80% de los pacientes. Los autoanticuerpos circulantes en la HAI incluyen ANA, ASMA, anticuerpos antiactina, anti-SLA/LP, pANCA atípicos (también llamados pANNA), anti-LKM1, anti-LC1 y anti-ASGPR. Ocasionalmente están presentes los AMA. En la HAI tipo 1 predominan los ANA y ASMA y en la de tipo 2 los anti-LKM1.

Los ANA están presentes en el 80% de adultos con HAI. Son poco específicos y se encuentran en 20-40% de los pacientes sin HAI, incluyendo pacientes con CBP, CEP, hepatitis viral, hepatitis medicamentosa, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica. Los ANA también están presentes en el 15% de la población general sana, sobre todo en las personas mayores. Los ANA reaccionan contra múltiples antígenos nucleares, incluyendo histonas, ribonucleoproteínas, complejos de ribonucleoproteínas y centrómeros.

Los ASMA se encuentran en el 63% de los adultos con HAI, pero también en el 3-16% de los pacientes sin HAI. Están dirigidos a componentes celulares tales como actina, tubulina, vimentina, desmina y esqueletina. Están frecuentemente en títulos altos en asociación con los ANA y pueden encontrarse en otras enfermedades hepáticas así como en algunas enfermedades reumáticas. Los pacientes con anticuerpos antiactina suelen tener haplotipos HLA-A1, HLA-B8 o HLA-DR3, son más jóvenes al inicio de la enfermedad y tienen un peor pronóstico que los pacientes negativos a antiactina. Los títulos de ANA y ASMA fluctúan durante el curso de la enfermedad y pueden disminuir o volverse negativos con el tratamiento. La presencia o ausencia de estos no se correlaciona con severidad de la enfermedad ni respuesta al tratamiento.

Los anticuerpos anti-LKM1 forman un grupo heterogéneo poco específico y están también asociados a otras enfermedades hepáticas, incluyendo hepatitis medicamentosa y hepatitis C. Los anti-LKM1 se encuentran en el 3 a 4% de los pacientes con HAI, usualmente sin ANA o ASMA, y son considerados marcadores de HAI tipo 2.

Los anticuerpos anti-LKM3 solos o en combinación con anti-LKM1 también se detectan en 5-10% de los pacientes con HAI tipo 2 y en el 13% de los pacientes con hepatitis D crónica.

Los anticuerpos anti-SLA o anti-SLA/LP están presentes en 7-22% de los pacientes con HAI tipo 1, tienen una alta especificidad (99%) y pueden ser el único autoanticuerpo en 14-20% de los pacientes con HAI. Se asocian a enfermedad más severa y a recaída al suspender el tratamiento. Anteriormente se había definido la HAI tipo 3 con base en este anticuerpo. Sin embargo, este subtipo de HAI ha caído en desuso debido a que dicho anticuerpo puede encontrarse en las HAI tipo 1 y 2.

Los anticuerpos anti-LC1 están presentes en hasta 50% de los pacientes con HAI tipo 2 y con menor frecuencia en los pacientes con HAI tipo 1. Es el único marcador serológico en 10% de los pacientes con HAI

y, a diferencia de otros autoanticuerpos, parece estar correlacionado con actividad de la enfermedad e inflamación hepática. También puede detectarse en pacientes con hepatitis C.

Los anticuerpos anti-ASGPR se observan en hasta 90% de los pacientes con HAI. No son específicos para HAI y pueden encontrarse en hepatitis viral, hepatitis medicamentosa y CBP. Los niveles de anticuerpos anti-ASGPR se correlacionan con actividad inflamatoria y pueden identificar a los pacientes en riesgo de recaída al suspender el tratamiento.

Los anticuerpos pANCA (o pANNA) son detectados en 65 a 95% de los pacientes con HAI tipo 1, pero están ausentes en la HAI tipo 2. Tienen poca especificidad y están presentes también en los pacientes con CEP y hepatitis viral. Son mayormente del isotipo IgG1, a diferencia del pANCA en la CEP. No tienen valor pronóstico. Permiten clasificar como HAI a algunos pacientes con hepatitis crónica criptogénica que no producen autoanticuerpos tradicionales.

Otros anticuerpos. Los anticuerpos antimicrosoma tiroideo, antitiroglobulina y factor reumatoide pueden estar presentes en algunos pacientes, aun sin enfermedad tiroidea o reumática.

Evaluación no invasiva de fibrosis hepática

Se han desarrollado varios marcadores bioquímicos para el estadiaje no invasivo de la fibrosis hepática, principalmente en el ámbito de la hepatitis viral crónica y la esteatosis hepática. Sin embargo, estos no han sido validados en la HAI y su uso no puede recomendarse en este momento. Entre las modalidades por imágenes, la elastografía transitoria (ET) tiene una buena correlación con el grado de fibrosis hepática en la HAI. Sin embargo, este desempeño es bajo durante los 3 primeros meses debido a la inflamación hepática y su uso debe diferirse hasta pasados 6 meses de inmunosupresión satisfactoria. Los puntos de corte que optimizan la sensibilidad y la especificidad son 5.8 kPa para ≥F2, 10.5 kPa para ≥F3 y 16 kPa para F4. La elastografía por onda cortante puntual (pSWE/ARFI) ha mostrado resultados similares a la ET. La elastografía por resonancia magnética también ha evidenciado una alta sensibilidad (90%) y especificidad (100%) en la HAI, aunque no ha sido comparada con la ET y la pSWE/ARFI.

Biopsia hepática

La biopsia hepática es esencial para establecer el diagnóstico y debe realizarse en todo paciente con sospecha de HAI, salvo que exista una contraindicación. Ayuda a evaluar la severidad de la enfermedad y a determinar la presencia y el estadio de la fibrosis hepática. También es útil para decidir cuándo descontinuar el tratamiento inmunosupresor. La presencia de actividad inflamatoria puede tardar 3-8 meses en resolverse tras la normalización de las transaminasas y su presencia puede ayudar a detectar a los pacientes con mayor riesgo de recidiva tras la descontinuación de tratamiento. Es también esencial para establecer el diagnóstico en los pacientes con síndrome variante HAI-CBP y HAI-CEP.

Otros estudios auxiliares

Los estudios de imagen —como ultrasonido, tomografía computarizada

o resonancia magnética— pueden mostrar evidencia de hipertensión portal. Asimismo, la colangiorresonancia o colangiopancreatografía endoscópica retrógrada son útiles para diagnosticar CEP en los síndromes variante HAI-CEP. En los pacientes con cirrosis se recomienda el ultrasonido con o sin alfa-feto proteína cada 6 meses para el despistaje de carcinoma hepatocelular, así como la endoscopía digestiva alta para la detección y el tratamiento de las várices gastroesofágicas. En los pacientes tratados con glucocorticoides, la densitometría ósea ayuda a detectar la presencia de osteopenia y osteoporosis.

TABLA 2. *Sistema de puntaje para el diagnóstico de HAI.*

Categoría	**Factor**	**Puntaje**
Sexo	Femenino	+2
FA/AST	>3	-2
	<1.5	+2
Gamaglobulinas o IgG sobre niveles normales	>2	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
ANA, ASMA o anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales	Positivo	-3
	Negativo	+3
Drogas recreacionales	Sí	-4
	No	+1
Uso de alcohol	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
HLA-DR3 o HLA-DR4		+1
Enfermedades autoinmunes asociadas		+2
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, antiactina, anti-LC1, pANCA	+2
Hallazgos histológicos	Hepatitis de interfase	+3
	Infiltrado plasmacítico	+1
	Rosetas	+1
	Ninguno de los anteriores	-5
	Cambios biliares	-3
	Otros cambios	-3
Respuesta terapéutica	Completa	+2
	Recaída	+3
Interpretación		
Puntaje pretratamiento	Diagnóstico definitivo	>15
	Diagnóstico probable	10-15
Puntaje postratamiento	Diagnóstico definitivo	>17
	Diagnóstico probable	12-17

Sistemas de puntaje para el diagnóstico de HAI

El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune estableció en 1992 y 1999 los criterios para el diagnóstico de la HAI (tabla 2). Estos criterios incluyen hipergamaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos como ANA, ASMA y anti-LKM1, hallazgos histológicos de hepatitis crónica, ausencia de hepatitis tóxica o viral y respuesta al tratamiento con inmunosupresores. Fueron diseñados con el objetivo de estandarizar el diagnóstico para los estudios clínicos. Tienen una sensibilidad de 97-100% y una especificidad de 66-92%.

En el año 2008, Hennes et al. propusieron un sistema de puntaje simplificado más fácil de usar clínicamente, basado en cuatro criterios (tabla 3): niveles de IgG, autoanticuerpos (ANA, ASMA y anti-SLA/LP), histología y exclusión de hepatitis viral. Comparado con el sistema original, este sistema tiene una sensibilidad menor (85% frente a 100%) y una especificidad mayor (99% frente a 93%) para la HAI, así como un valor predictivo positivo y negativo de 90%.

TABLA 3. *Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI.*

Criterio	**Valor**	**Puntaje**
ANA, ASMA	1:40 ≥1:80	+1 +2
Anti-LKM1	≥1:40	+2
Anti-SLA/LP	Positivo	+2
IgG	> Límite superior normal > 1.1 × Límite superior normal	+1 +2
Histología	Compatible con HAI Típica de HAI	+1 +2
Marcadores de hepatitis viral	Negativo	+2
Interpretación		
Puntaje pretratamiento	Diagnóstico definitivo Diagnóstico probable	≥7 6

TRATAMIENTO

Indicaciones

La HAI rara vez mejora espontáneamente, lo que hace necesario su tratamiento médico. Este busca modificar la historia natural de la enfermedad, aliviar los síntomas, corregir las anormalidades de laboratorio, reducir la inflamación hepática y el proceso fibrótico, prevenir la cirrosis y disminuir la mortalidad.

Múltiples estudios controlados han establecido la eficacia de los corticosteroides con o sin Azatioprina en el tratamiento de la HAI. Alrededor del 65% de pacientes logran remisión clínica, bioquímica e histológica a los 18 meses de tratamiento, y el 80% a los 3 años. La sobrevida a 20 años es de 80%, similar a la población general.

Las indicaciones para el tratamiento se han ampliado progresivamente en los

últimos diez años y en la actualidad casi todos los pacientes son candidatos para recibirlo. Aquellos con enfermedad más severa tienen el peor pronóstico, y sin tratamiento tienen una mortalidad de 40% a 6 meses, 50% a 3 años y 90% a 10 años. En los pacientes con enfermedad leve la urgencia de tratamiento es menor. No obstante, sin tratamiento, 34-70% se vuelven sintomáticos, la resolución espontánea es rara (0-10%) y existe el riesgo de enfermedad progresiva que lleva a la cirrosis en 17% de ellos. La sobrevida a 10 años en los pacientes con enfermedad leve sin tratamiento es de 67%, comparada con 98% en los pacientes con enfermedad severa tratada. Por otro lado, en los pacientes con cirrosis inactiva sin actividad inflamatoria o con cirrosis descompensada, el tratamiento inmunosupresor puede carecer de beneficio y ser pobremente tolerado.

Tratamiento inicial

Los glucocorticoides e inmunosupresores han sido la base del tratamiento de las HAI tipo 1 y 2, con éxito en un 65-80% de los casos. Prednisona o Prednisolona solas o combinadas con una tiopurina (Azatioprina o 6-mercaptopurina [6-MP]), y en algunos pacientes Budesonida combinada con Azatioprina, son el tratamiento de elección. El tratamiento en niños es similar al de adultos.

Los glucocorticoides limitan la activación de células T e inhiben la producción de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión, alterando la respuesta inmune humoral y celular. El hígado transforma la Prednisona en Prednisolona.

La Azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-MP, análogo de las purinas, que bloquea la proliferación de leucocitos por interferencia en el metabolismo del ácido nucleico. Es convertido a 6-MP por un mecanismo no enzimático dependiente del glutatión y este, a su vez, es convertido en el principio activo 6-tioguanina (6-TG) por una vía metabólica iniciada por la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa. La 6-MP también es metabolizada por la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la xantina oxidasa (XO) para producir otros metabolitos. Es importante señalar que el uso de inhibidores de XO como Alopurinol puede aumentar los niveles de 6-TG. Asimismo, la deficiencia severa de TPMT puede encontrarse en 0.3-0.5% de individuos y se asocia a la supresión medular severa por tiopurinas. En los candidatos a las tiopurinas, se puede medir la actividad enzimática de TPMT en sangre así como evaluar el genotipo TPMT para detectar polimorfismos asociados a deficiencia enzimática. En los pacientes homocigotes a alelos asociados a una baja actividad enzimática y en aquellos con actividad enzimática mínima o nula, no deben usarse las tiopurinas.

El tratamiento inicial de la HAI consiste en Prednisona o Prednisolona como monoterapia (dosis de 40-60 mg/día) o de Prednisona/Prednisolona (20-40 mg/día) en combinación con Azatioprina. En EE. UU. la dosis de Azatioprina es de 50-150 mg/día, mientras que en Europa se usa 1-2 mg/kg/día. En niños, la dosis de Prednisona es de 1-2 mg/kg/día (máximo 40-60 mg/día) y la de Azatioprina es de 1-2 mg/kg/día. Si no hay contraindicación, se prefiere combinar un glucocorticoide con una tiopurina para disminuir los efectos adversos de los glucocorticoides. Ambos se pueden iniciar al mismo tiempo,

aunque algunos expertos prefieren comenzar la Azatioprina 2 semanas después. Esto permite evaluar la respuesta a los glucocorticoides, obtener el fenotipo/genotipo de TPMT y excluir la injuria hepática inducida por la Azatioprina. La meta inicial del tratamiento es obtener la remisión bioquímica, definida como la normalización de las transaminasas y de la IgG. En los pacientes con cirrosis, la IgG puede permanecer elevada a pesar de haber remisión histológica. Una vez que hay remisión bioquímica, se disminuye la dosis de Prednisona gradualmente 10 mg/día cada semana hasta llegar a 20 mg/día. Luego se disminuye 2.5-5 mg/día cada semana hasta llegar a 5-10 mg/día. Los exámenes de laboratorio se deben monitorizar cada 2 semanas. Si se mantiene la remisión bioquímica durante este proceso, la Prednisona se puede descontinuar y mantener la Azatioprina como monoterapia. Si tras disminuir la Prednisona ocurre una elevación de las transaminasas, esta se puede aumentar a la dosis efectiva previa y la dosis de Azatioprina se puede incrementar antes de tratar de reducir la Prednisona nuevamente. En los casos de HAI aguda severa o de sospecha de HAI inducida por drogas, es preferible tratar con Prednisona como monoterapia. Asimismo, se deben evitar las tiopurinas en los casos de deficiencia de TPMT, neoplasia maligna o citopenias severas (leucocitos $<2.5\times10^9$/L o plaquetas $<50\times10^9$/L).

La Budesonida, un corticosteroide de segunda generación con un 90% de metabolismo hepático de primer paso, tiene poco efecto sistémico y es una alternativa en pacientes con HAI. Es preferible en los pacientes en los que se anticipan mayores efectos adversos por los glucocorticoides, como aquellos con psicosis, DM pobremente controlada y osteoporosis. Se indica Budesonida 3 mg tres veces al día en combinación con Azatioprina 1-2 mg/kg/día. Este régimen logra una remisión bioquímica en 60% de los pacientes, con efectos secundarios relacionados con glucocorticoides en 28%. La Budesonida se puede disminuir gradualmente y retirarla una vez que se logra la remisión bioquímica. Este corticosteroide se debe evitar en los pacientes con cirrosis debido al riesgo de trombosis venosa portal. Tampoco debe usarse en casos de HAI aguda severa o con falla hepática aguda.

La 6-MP, un metabolito de la Azatioprina, se usa en los pacientes con hipersensibilidad a la Azatioprina o pancreatitis inducida por esta. Se inicia con una dosis de 25 mg/día en combinación con corticosteroides y se puede incrementar gradualmente hasta 75 mg/día.

Se da tratamiento de mantenimiento hasta la resolución de la enfermedad, fracaso al tratamiento o intolerancia a los fármacos. El tratamiento de mantenimiento logra sostener la remisión en 96% de los pacientes con régimen combinado de Prednisona y Azatioprina, 92% de los pacientes tratados con Azatioprina como monoterapia y 68% de los pacientes tratados solo con Prednisona.

Tratamiento alternativo

Para los pacientes que no han respondido al tratamiento estándar o que no lo han tolerado, se recomienda como segunda línea de tratamiento Micofenolato mofetil, Tacrolimus y Ciclosporina A. También se han usado Metotrexato, Ciclofosfamida, Sirolimus (también llamado Rapamicina)

y 6-tioguanina, aunque los estudios que avalan su uso son pequeños, tienen una eficacia limitada (tabla 4), con una alta tasa de efectos secundarios.

El Micofenolato mofetil (MMF) tiene un mecanismo de acción similar al de la Azatioprina. Es un inmunosupresor potente que se ha usado en el tratamiento inicial y de mantenimiento. Ocasionalmente se utiliza en los pacientes con enfermedad refractaria o intolerantes al tratamiento convencional. El MMF ha logrado la remisión en 67% de los pacientes intolerantes a la Azatioprina, pero no es eficaz en aquellos que no responden a ella. En combinación con Prednisona ha sido bien tolerado y ha logrado mantener la remisión en 88% de los pacientes. En este contexto, ha alcanzado también una marcada reducción en el uso de Prednisona. Su toxicidad es similar a la de la Azatioprina. Debido a su teratogenicidad, el MMF está contraindicado durante el embarazo y debe descontinuarse 3 meses antes de la concepción en mujeres o varones en tratamiento.

El Tacrolimus (FK 506) es un antibiótico macrólido inhibidor de la calcineurina con una potencia inmunosupresora 10-200 veces mayor que la Ciclosporina A. Ha sido eficaz en el tratamiento de la HAI en series pequeñas. Sus efectos secundarios son DM, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, diarrea, prurito y alopecia.

La Ciclosporina A es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina que inhibe la interleucina 2 y la proliferación de células T. Se ha usado como monoterapia en niños y adultos con enfermedad refractaria al tratamiento convencional. También se ha empleado en combinación con Prednisona y Azatioprina tanto en el tratamiento inicial como de mantenimiento. Sus efectos secundarios incluyen nefrotoxicidad, hipertrofia gingival, hipertensión arterial, hiperlipidemia, hirsutismo, infecciones y neoplasias malignas. Muchos de estos son leves y revierten al suspender el tratamiento.

El Metotrexato puede ser usado como terapia de segunda línea en los pacientes pediátricos con HAI tipo 1 cuando el tratamiento tradicional con glucocorticoides y Azatioprina o 6-MP ha fracasado o no ha sido bien tolerado.

El Sirolimus (o Rapamicina) es un antibiótico macrólido inhibidor de mTOR (del inglés mammalian target of rapamycin), una proteína que modula la proliferación y sobrevida de linfocitos activados. Se ha utilizado en pacientes con HAI recurrente postrasplante que no han respondido a la terapia convencional.

La Ciclofosfamida se usa como alternativa a la Azatioprina cuando hay intolerancia a esta droga.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 expresado en la superficie de las células B. Se ha utilizado en pacientes con HAI refractaria que son intolerantes a la Prednisona y la Azatioprina.

El Everolimus tiene un mecanismo de acción similar al Sirolimus y se ha usado en los pacientes que no han respondido a los tratamientos convencionales.

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa que ha sido utilizado en la HAI refractaria. Su pobre eficacia y el riesgo de infecciones,

especialmente en los cirróticos, limita su uso de forma significativa.

El Ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un ácido biliar hidrofílico con actividad colerética, citoprotectora e inmunomuduladora que ayuda a reducir la injuria hepática. En un estudio controlado pequeño ayudó a la mejoría de las enzimas hepáticas en los pacientes con HAI leve, pero no mostró beneficio en la biopsia hepática, necesidad de inmunosupresión o sobrevida. Su rol se limita a los síndromes variantes HAI-CBP y HAI-CEP.

TABLA 4. *Fármacos alternativos para el tratamiento de HAI.*

Fármaco	Dosis
Micofenolato mofetil	1 g bid PO
Ciclosporina A	5-6 mg/kg/día PO
Tacrolimus (FK 506)	3 mg bid PO
Ácido ursodeoxicólico	13-15 mg/kg/día PO
Sirolimus (rapamicina)	1-3 mg/día PO
Metotrexato	7.5-15 mg/semana PO
Ciclofosfamida	1-1.5 mg/kg/día PO
Rituximab	1000 mg EV ×2 (con dos semanas de intervalo)
Infliximab	Inducción: 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas Mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas (dosis máxima: 10 mg/kg cada 4 semanas)

Efectos secundarios de los fármacos

El uso de glucocorticoides está asociado a efectos secundarios que dependen de la dosis, como obesidad, facies de luna llena (20-50%), acné, estrías cutáneas, hirsutismo, giba dorsal, DM (15-20%), osteoporosis con fracturas vertebrales (27%), hipertensión arterial (5-10%), glaucoma, cataratas subcapsulares (5-10%), osteonecrosis aséptica, paniculitis, psicosis, labilidad emocional y retardo del crecimiento en niños. Su uso prolongado produce atrofia muscular e inmunosupresión con mayor riesgo de infecciones. Los efectos adversos severos de los glucocorticoides se observan en 44% de los pacientes tratados con monoterapia y en 10% con tratamiento combinado. El tratamiento concomitante con Azatioprina facilita la reducción de las dosis de corticosteroides.

Alrededor de 25% de los pacientes desarrollan efectos adversos con Azatioprina y un 10-13% necesitan descontinuar el fármaco. Los efectos secundarios son más frecuentes cuando hay presencia de cirrosis. Un 5% desarrolla una reacción temprana severa con fiebre, artralgias, erupción dérmica y un síndrome tipo influenza. Un 10-20% presenta náuseas y anorexia. La división de Azatioprina en dos dosis diarias puede causar menos náuseas, sin disminuir su eficacia.

La trombocitopenia y la leucopenia dependen de la dosis y son reversibles. También ocurre pancreatitis aguda, hepatotoxicidad y un mayor riesgo de infecciones. La hepatotoxicidad por Azatioprina puede ser aguda, con una elevación transitoria asintomática de las transaminasas durante los primeros 3

meses de tratamiento. También puede ser colestática en los primeros 2 a 12 meses de tratamiento en 0.1% de los pacientes. Este patrón tiende a resolverse con la descontinuación de la droga, aunque raramente puede culminar en un síndrome de desaparición de los conductos biliares. Finalmente, puede haber injuria hepática crónica con el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal después de 6 meses a varios años de tratamiento. Esto tiende a resolverse tras descontinuar la Azatioprina. La probabilidad de tener linfoma es de 3% después de 10 años, con un incremento en la incidencia de malignidad de 1.4 comparada con la población general. Esto no contraindica su uso, pero exige que la indicación de tratamiento sea precisa.

La Azatioprina es un precursor de la 6-MP. La metilación de 6-MP y 6-thioguanosina 5'-monofosfato es catalizada por la TPMT. Los pacientes homozigotes para la mutación de TPMT que tienen una actividad enzimática baja están en alto riesgo de complicaciones severas. Los pacientes heterozigotes tienen un riesgo intermedio. Algunos expertos recomiendan determinar el genotipo de la TPMT antes de iniciar Azatioprina o 6-MP. Algunos pacientes que no toleran la Azatioprina, sí toleran 6-MP. Si hay toxicidad leve, se reduce la dosis a la mitad, y si el efecto secundario no revierte en un mes, se suspende el fármaco. Los efectos graves como psicosis, citopenia severa u osteoporosis sintomática requieren la inmediata suspensión del fármaco. Se debe evitar la lactancia ya que la Prednisona y la Azatioprina son eliminados en la leche materna.

Todo paciente que está recibiendo Azatioprina requiere un control hematológico periódico, y si está en tratamiento con glucocorticoides, debe realizarse controles periódicos de presión arterial, examen oftalmológico para detección de cataratas, densitometría ósea y análisis de sangre que incluyan hemograma y glucosa.

En los pacientes con factores de riesgo para osteoporosis que van a usar glucocorticoides se debe realizar una densitometría ósea al inicio del tratamiento y cada 2-3 años. Se les recomienda hacer ejercicios regularmente, mantener un peso estable y tomar suplementos vitamínicos, incluyendo calcio (1-1.5 g/d) y vitamina D (400-800 UI diarios). Si hay deficiencia de vitamina D, esta se debe corregir. En caso de osteoporosis u osteopenia es necesario usar bisfosfonatos (alendronato a 70 mg semanales). Se debe evitar el alcohol y el tabaco y someterse a despistaje periódico de cáncer de colon, mama y cérvix.

Progresión de la enfermedad

La sobrevida a 10 años de los pacientes con HAI tratados es de 90%, similar a la población general. Los estudios basados en biopsias hepáticas muestran que la fibrosis mejora en el 50% de los pacientes; sin embargo, en un 25% de casos esta progresa, lo que está asociado a la falla en suprimir la inflamación. La cirrosis aparece en 30-50% de los pacientes durante el seguimiento, el carcinoma hepatocelular en 0.3% de pacientes por año y en 1% de pacientes con cirrosis por año.

Metas del tratamiento

Se pueden dar varios escenarios tras el tratamiento inicial, incluyendo la remisión

bioquímica (respuesta completa), la respuesta parcial (o incompleta), la falla terapéutica (respuesta nula) e intolerancia al tratamiento. En los casos de remisión bioquímica prolongada es posible considerar la suspensión del tratamiento.

La remisión bioquímica o respuesta completa ocurre cuando desaparecen los síntomas y se normalizan las transaminasas, bilirrubina e IgG. Esto se logra en 65% de los pacientes a los 18 meses y en 80% a los 3 años. La duración media hasta obtener remisión es de 22 meses. La sobrevida mejora, con una expectativa a 10 años en pacientes con y sin cirrosis de alrededor de 90%. Es importante señalar que la IgG puede mantenerse elevada en los pacientes con cirrosis. La mejoría histológica puede demorar 3-8 meses en ocurrir tras la remisión bioquímica.

Suspensión del tratamiento. Cuando se logra una remisión bioquímica sostenida por un mínimo de 2 años, se puede intentar la suspensión del tratamiento. La remisión histológica, definida como la ausencia de actividad inflamatoria, se asocia a una importante disminución del riesgo de recaída: de 76% a 28%. La biopsia hepática antes de suspender el tratamiento es una estrategia ampliamente usada, aunque no se considera obligatoria en todos los pacientes adultos. En niños se recomienda la biopsia hepática antes de suspender el tratamiento para confirmar la resolución de la inflamación. En este grupo, la remisión histológica se asocia al mantenimiento de la remisión en 87% después de 3 años de suspender el tratamiento. La rigidez hepática medida por elastografía transitoria se correlaciona con la remisión bioquímica. Sin embargo, el rol de la elastografía en la decisión de suspender tratamiento aún no ha sido determinado.

El tratamiento debe suspenderse de manera gradual, con una monitorización de los parámetros clínicos y de laboratorio cada 3 meses por un año y luego cada 6 meses. En general, un 46% de los pacientes que lograron remisión bioquímica sostenida recaen al suspender el tratamiento y, a medida que pasa el tiempo, el fenómeno se acentúa. Así, en los 3 primeros meses, un 50% de pacientes recaen al suspender el tratamiento, y a los 28 meses, un 90%. Sin embargo, puede haber recaídas tardías, razón por la cual los pacientes deben ser monitoreados indefinidamente.

Una respuesta parcial o incompleta se refiere a una mejoría clínica y de laboratorio, aunque sin lograr normalización de las transaminasas y, en pacientes sin cirrosis, de la IgG. En pacientes tratados con budesonida, se puede intentar usar prednisona o prednisolona. En pacientes tratados con prednisona/prednisolona, se puede aumentar la azatioprina a 2 mg/kg/día. Alternativamente, se pueden usar inmunosupresores de segunda línea.

La falla terapéutica alude a la ausencia de mejoría a pesar del tratamiento en dosis adecuadas por varias semanas. Tras confirmar la adherencia al tratamiento, la Prednisona se puede aumentar hasta 60 mg/día y la Azatioprina hasta 2 mg/kg/día. Los niveles de 6-tioguanina se pueden medir para confirmar la adherencia a AZA, y los niveles >220 pmol / 103 glóbulos rojos se han asociado a remisión bioquímica. En los pacientes con niveles bajos de 6-TG y altos de 6-metilmercaptopurina (6-MMP), la adición de Alopurinol 100 mg/día y la disminución de la dosis de AZA es una estrategia para aumentar los niveles de 6-TG y reducir los de 6-MMP. Finalmente, se debe considerar el uso de agentes de segunda línea. En este contexto, los pacientes que

no han respondido a AZA tienen pobre respuesta a MMF y se debe considerar el uso de Tacrolimus, Ciclosporina A u otros inmunosupresores.

Recaída tras la suspensión de la terapia

Las recaídas se definen como la reactivación de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento luego de haber logrado la remisión. Inicialmente suelen ser asintomáticas, con elevación de las transaminasas y/o de la IgG. La biopsia no es siempre necesaria para confirmar la recaída, ya que la elevación de ALT es altamente predictiva. La remisión bioquímica se puede obtener en casi todos los pacientes con el mismo régimen que se usó al inicio. En los pacientes con una recaída, se logra suspender el tratamiento en 12% de estos tras al menos 5-6 años de tratamiento eficaz. Sin embargo, los pacientes con más de una recaída desarrollan cirrosis con mayor frecuencia que aquellos con una sola recaída (38% frente a 10%) y tienen una menor sobrevida libre de trasplante (80% frente a 98%).

Manejo de la HAI durante el embarazo

Las pacientes con HAI no controlada pueden tener amenorrea y menor fertilidad; sin embargo, algunas pueden concebir. La pérdida fetal ocurre en 27% de las pacientes. Este porcentaje es más alto que la población general (7-15%), aunque similar al de pacientes con otras enfermedades crónicas (24-29%). La prematuridad ocurre en 20% de las pacientes, usualmente debido a una exacerbación de la HAI. La exacerbación de la HAI durante el embarazo es poco común en una HAI bien controlada y ocurre principalmente en las pacientes sin tratamiento o que no han estado en remisión por al menos un año antes de concebir. Por eso se recomienda no suspender el tratamiento cuando las pacientes planean concebir. La exacerbación de la HAI es más común tras el parto y ocurre en 25-30% de las pacientes, lo que a veces requiere aumentar la inmunosupresión. En las pacientes con cirrosis, se recomienda el despistaje y el tratamiento de las várices esofágicas antes del embarazo o durante el segundo trimestre. La ligadura variceal endoscópica es preferible al uso de betabloqueadores porque estos últimos están asociados a bradicardia fetal y retardo del crecimiento intrauterino.

Algunos estudios han asociado a la Prednisona con el paladar hendido y el labio leporino. Sin embargo, estudios más recientes con dosis más bajas no han confirmado esta asociación. La Azatioprina se considera categoría D de embarazo según la FDA. Sin embargo, esta categorización se basó en reportes de pérdida fetal en pacientes tratadas con tiopurinas a dosis altas para tratamientos oncológicos. Su uso a dosis bajas en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal y HAI se considera seguro. Las tiopurinas se asocian a un aumento de la prematuridad y bajo peso al nacer, aunque estos efectos adversos se justifican debido al riesgo de una exacerbación de HAI si se suspende el tratamiento. El MMF se relaciona con malformaciones congénitas y pérdida fetal, por lo que está contraindicado en el embarazo. Debe descontinuarse por lo menos 3 meses antes de la concepción tanto en mujeres como en varones.

Tratamiento del síndrome variante

Los pacientes con síndrome variante HAI-CBP suelen tener predominio de características de HAI o de CBP y el tratamiento del fenotipo predominante con glucocorticoides y Azatioprina para la HAI o UDCA para la

CBP puede ser suficiente en un subgrupo de estos. Sin embargo, en aquellos que cumplen los criterios de París, la combinación de glucocorticoides, Azatioprina y UDCA es superior al tratamiento convencional de la HAI sin UDCA y a la monoterapia con UDCA. Como tratamiento de segunda línea en la HAI-CBP se ha usado Ciclosporina A, Tacrolimus o MMF, consiguiendo remisión en 50% de los casos.

Los pacientes con síndrome variante HAI-CEP tienen una respuesta variable a los corticoides y el UDCA. El tratamiento es con glucocorticoides con o sin Azatioprina y UDCA (13-15 mg/kg/día). El pronóstico es peor que en la HAI clásica, con una menor remisión bioquímica, una importante progresión a insuficiencia hepática y una mayor necesidad de trasplante hepático.

HAI aguda severa y falla hepática aguda

La HAI aguda severa se define como HAI con ictericia, INR entre 1.5–2.0, sin encefalopatía hepática y sin enfermedad hepática conocida previa. Por definición, el desarrollo de encefalopatía hepática en estos pacientes establece el diagnóstico de falla hepática aguda. Estos pacientes representan un dilema diagnóstico y de manejo. Es común que se presenten sin autoanticuerpos típicos ni elevación de la IgG. Asimismo, la histología es atípica e inespecífica, con predominio de cambios centrolobulares con necrosis confluyente y necrosis hepática masiva, a veces sin inflamación portal. Se debe también balancear el uso de glucocorticoides ante el riesgo de infecciones y de postergación del trasplante hepático. Los pacientes con HAI aguda severa y falla hepática aguda son mejor manejados en un centro de trasplante hepático. Los casos de HAI aguda severa se tratan con monoterapia con Prednisona o Prednisolona 40-60 mg/día. Si no hay una respuesta en 1-2 semanas, se debe suspender el tratamiento y ofrecer un trasplante hepático. Asimismo, los pacientes que desarrollan encefalopatía hepática no suelen responder a los glucocorticoides y su uso se asocia a un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. Estos pacientes son también candidatos para trasplante hepático.

Trasplante hepático

En EE. UU. y Europa, el 2-5% de los trasplantes hepáticos son por HAI. Entre 2-10% de los pacientes con HAI van a necesitar trasplante hepático. Las dos indicaciones son pacientes con HAI aguda severa que lleva a falla hepática aguda y pacientes con HAI crónica con cirrosis descompensada y/o carcinoma hepatocelular. La sobrevida postrasplante es de 83-92% a 5 años y de 75% a 10 años. La HAI recurrente ocurre en 12-46% de los pacientes, aunque raramente requiere retrasplante. El riesgo de rechazo postrasplante en los pacientes con HAI es mayor que en aquellos trasplantados por otras indicaciones y es necesario el uso crónico de inmunosupresión. Previamente se ha recomendado el uso indefinido de glucocorticoides para prevenir el rechazo. Sin embargo, estos se logran suspender en 50% de los pacientes, disminuyendo los efectos adversos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis/ autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 1998;28:296-301.

2. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and

future directions. Gut Liver 2016;10:177-203. doi.org/10.5009/gnl15352.

3. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Dig Dis Sci 2011;56(4):958-76. doi: 10.1007/s10620-011-1611-4.

4. Czaja AJ. Review article: permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2014;39(10):1043-58. doi: 10.1111/apt.12701.

5. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(4):343-64. doi: 10.1111/apt.12381.

6. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60:1611-29. doi: 10.1136/gut.2010.235259.

7. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS, Autoimmune hepatitis. Lancet 2013;382:1433-44. doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62163-1.

8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja A, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48(1):169-76.

9. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63(4):971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.

10. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;21. doi: 10.1002/hep.31065.

11. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? Liver Transpl 2019;25(6):946-99. doi: 10.1002/lt.25451.

12. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(8):691-707. doi: 10.1111/apt.12042.

13. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. Liver Transpl 2019;25(1):152-66. doi: 10.1002/lt.25375.

14. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. World J Gastroenterol 2017;23(33):6030-48. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6030.

15. Vierling JM. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(12):2088-108. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.012.

Colangitis biliar primaria

ADELINA LOZANO MIRANDA ▲, ALBERT PARÉS ▲

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 46 años, diagnosticada dos años antes con síndrome de fatiga crónica e hipercolesterolemia, acude a la consulta externa por cuadro de astenia, dolor en las articulaciones y prurito generalizado. Sus exámenes de un año atrás muestran hemograma, creatinina, tiempo de coagulación, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y factor reumatoide normales. El ultrasonido abdominal reveló hepatomegalia, vías biliares y el resto del abdomen normales. La paciente manifiesta tener desde hace nueve meses coloración amarilla de escleras, la que se ha incrementado progresivamente en el tiempo, y también prurito intermitente. Por eso le solicitaron exámenes. Los resultados fueron: bilirrubina total: 5.9 mg/dL; bilirrubina directa: 4.2 mg/dL; elevación de aminotransferasas (TGO=412 U/L. TGP=308 U/L); colesterol: 295 mg/d; fosfatasa alcalina: 534 U/L (valor normal hasta 104); anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (AML) positivos; anticuerpos antimitocondriales (AMA) y serología para virus de las hepatitis A, B y C negativos; IgG: 2320 mg (valor normal hasta 1600); e IgM: 700 mg (valor normal hasta 300).

Por la existencia de dudas en el diagnóstico se decidió hacer una biopsia hepática, la que fue informada de la siguiente manera: "se recibe biopsia hepática con 10 espacios porta, se observa espacios porta con lesión ductal florida, en algunos espacios porta ductopenia, espacios sinusoidales con células inflamatorias en fila india, hepatitis de interfase, esteatosis a gota grande en 15% de la biopsia y trombos biliares". Tales hallazgos eran sugerentes de colestasis, probablemente por colangitis biliar primaria (CBP), así como esteatosis hepática grado I.

La paciente lleva aproximadamente 9 meses bajo tratamiento y sigue cansada y con prurito intermitente, sobre todo vespertino. Además, refiere tener la boca seca y sentir la necesidad de beber agua con frecuencia; también ojos secos, que alivia con lágrimas naturales; dolores en las articulaciones de las manos. Sus pruebas de hígado aún están alteradas. Ha estado recibiendo sin interrupción 250 mg de ácido ursodeoxicólico (AUDC) cada 8 horas, Paracetamol para los dolores articulares y lágrimas naturales para los ojos. Los controles actuales de bioquímica hepática muestran bilirrubina total 2.1 mg con predominio indirecto en 1.4 mg, TGO 90 UI/dL, TGP 83 UI/dL, F. alcalina 260 UI, GGT 80 mg, proteínas totales 7.2 mg

y albúmina 4.2 mg. Examen físico: peso 75 kilos, talla 155 cm e IMC 31.22. La paciente está lúcida, orientada en el tiempo y el espacio; es notoria la presencia de huellas de rascado en la espalda y los brazos; muestra leve ictericia de escleras; se palpa hígado a 2 cm debajo del reborde costal derecho. No hay otras alteraciones significativas.

¿La paciente tiene CBP? ¿Debemos plantear un diagnóstico diferente? ¿Cuándo se habla de falla de respuesta al tratamiento? ¿Cómo hacemos el enfoque terapéutico?

La presente revisión pretende ayudar a realizar el diagnóstico de CBP, evaluar el diagnóstico diferencial, el seguimiento y plantear un enfoque integral del paciente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CBP

La CBP es una enfermedad colestásica crónica que afecta preferentemente a las mujeres (90% de los casos) entre los 40 y los 60 años. Se caracteriza por la alteración del epitelio de los conductos biliares de pequeño y mediano calibre, con una inflamación progresiva que puede conducir a cirrosis hepática. El prurito y la fatiga pueden preceder por años a la enfermedad. La patogenia es desconocida y de probable origen autoinmune en sujetos con una predisposición genética.

Bioquímicamente se incrementan los niveles de las enzimas séricas asociadas a colestasis, como la fosfatasa alcalina (FA) y la gammaglutamiltransferasa (GGT), y los anticuerpos antimitocondriales (AMA) son positivos hasta en el 95% de los pacientes.

El diagnóstico de CBP queda establecido cuando al menos dos de los siguientes criterios están presentes:

1. Evidencia bioquímica de colestasis con elevación de la FA.
2. AMA positivos o anticuerpos anti-gp210 o anti-Sp100 positivos si el AMA es negativo.
3. Biopsia hepática con histológica de colangitis destructiva no supurativa de los conductos interlobulares.

Cuando existan dudas diagnósticas se debe revisar las posibles causas de colestasis crónica (tabla 1).

Bioquímica hepática en los pacientes con CBP

Los pacientes con CBP tienen elevación de las enzimas asociadas a colestasis (FA y GGT) por un tiempo mayor a 6 meses. Sin embargo, al inicio de la enfermedad, en presencia de AMA positivos, la FA, la GGT, la bilirrubina total (BT) y las transaminasas son normales (figura 1).

Usualmente los valores de las aminotransferasas son normales, pero es común observar un leve incremento de las inmunoglobulinas, sobre todo de la IgM. Sin embargo, algunos pacientes con CBP pueden tener una alta actividad de aminotransferasas con hipergammaglobulinemia.

En un paciente sin cirrosis, el grado de elevación de la FA y el nivel de bilirrubina están relacionados con la severidad de la ductopenia. El aumento de las aminotransferasas e IgG reflejan el grado de necroinflamación periportal y lobular. Al igual que en otras enfermedades colestásicas crónicas, los niveles de colesterol en suero con frecuencia están elevados.

Usualmente los valores de las aminotransferasas son normales, pero

TABLA 1. *Diagnóstico diferencial de colestasis intra y extrahepática en adultos.*

Colestasis hepatocelular
• Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica • Enfermedades infiltrativas benignas (amiloidosis, sarcoidosis) • Colestasis inducida por fármacos (DILI, forma colestásica) • Enfermedades genéticas (p. ej. colestasis intrahepática benigna recurrente, colestasis intrahepática familiar progresiva benigna, colestasis intrahepática del embarazo, insuficiencia secretora hepatocelular persistente, protoporfiria eritropoyética) • Infiltración por enfermedades malignas • Hiperplasia nodular regenerativa • Paraneoplásico (enfermedad de Hodgkin, carcinoma de células renales) • Sepsis • Nutrición parenteral total • Enfermedades vasculares (p. ej. síndrome de Budd-Chiari, síndrome de obstrucción sinusoidal) • Hepatitis viral, forma colestásica
Colestasis colangiocelular
• Colangitis biliar primaria • Colangitis esclerosante primaria • Colangitis asociada a IgG4 • Colangitis esclerosante secundaria (p. ej. debido a colangiolitiasis, isquemia (*shock,* politraumatismo, terapia de cuidados intensivos), telangiectasia, vasculitis, enfermedades infecciosas (SIDA u otra inmunodeficiencia) • Fibrosis quística • Colangiopatía inducida por fármacos (lesión hepática inducida por fármacos, malformaciones de la placa ductal: hamartomas biliares) • Síndrome de Caroli • Fibrosis hepática congénita • Enfermedad de injerto contra huésped • Ductopenia idiopática • Histiocitosis de células de Langerhans

Fuente: tomado del J Hepatol 2017;67:145-72.

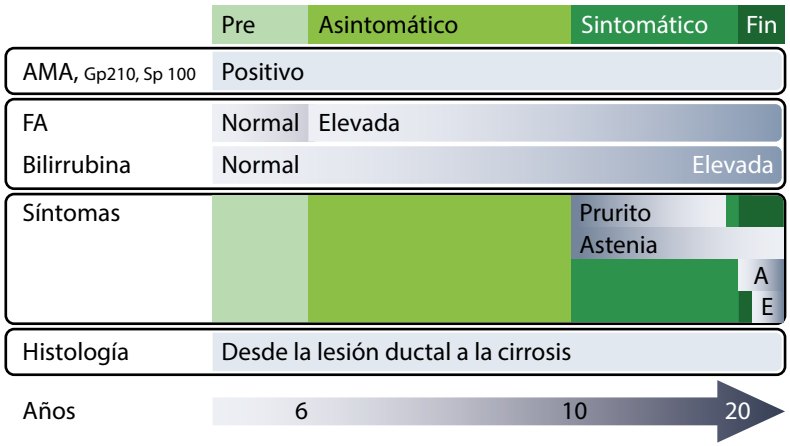
es común observar un leve incremento de las inmunoglobulinas, sobre todo de la IgM. Sin embargo, algunos pacientes con CBP pueden tener una alta actividad de aminotransferasas con hipergammaglobulinemia.

En un paciente sin cirrosis, el grado de elevación de la FA y el nivel de bilirrubina están relacionados con la severidad de la ductopenia. El aumento de las aminotransferasas e IgG reflejan el grado de necroinflamación periportal y lobular. Al igual que en otras enfermedades colestásicas crónicas, los niveles de colesterol en suero con frecuencia están elevados.

Autoanticuerpos

La alteración inmunológica más característica es la presencia de AMA tipo M2 en casi todos los pacientes (90 a 95%).

FIGURA 1. *Alteración de la bioquímica hepática según la historia natural de la CBP.*



AMA: anticuerpos anti mitocondriales; FA: fosfatasa alcalina; A: ascitis; E: encefalopatía hepática.

Debemos aclarar que no hay diferencias significativas en las características clínicas, bioquímicas, histológicas, respuesta al tratamiento y el pronóstico entre pacientes CBP AMA positivos y CBP AMA negativos. Por otro lado, es frecuente la presencia de ANA, independientemente del estado de los AMA. La presencia de ANA varía de 30 a 50%; incluso pueden estar elevados hasta en el 85% de los pacientes AMA negativos.

La presencia de ANA con patrón de anillo nuclear (gp210) y de punteado nuclear múltiple (Sp100) es específico de la CBP y permite hacer el diagnóstico de CBP en los pacientes con AMA negativo. Se han descrito otros anticuerpos como la antihexocinasa 1, con una elevada especificidad para la CBP, que podrían tener utilidad diagnóstica en los pacientes AMA negativos (tabla 2).

El anti-gp210 se asocia con enfermedad agresiva y progresión a falla hepática en los individuos con CBP. En las personas cuyos títulos de anti-gp210 cambian de positivo a negativo durante la terapia con AUDC, no se encontró progresión a insuficiencia hepática. Por otro lado, el patrón de ANA anticentrómero se ha asociado con el desarrollo de hipertensión portal pero no de falla hepática (figura 2).

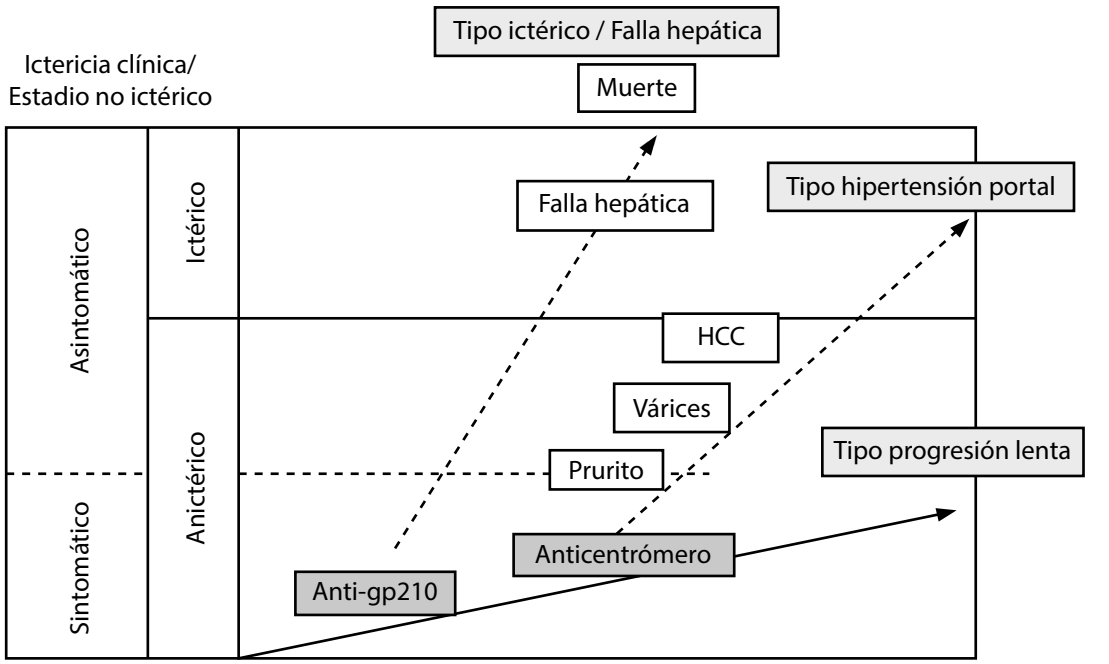
La presencia de anticuerpos antimúsculo liso en los pacientes con CBP puede ser un indicador del síndrome de sobreposición

TABLA 2. *Anticuerpos antinucleares y CBP.*

	Prevalencia en CBP AMA (+) %	Prevalencia en CBP AMA (-) %	Especificidad para diagnóstico de CBP (%)	Sensibilidad para diagnóstico de CBP (%)
ANA (+)*	47-48	68-85	Muy baja	Muy baja
Anticentrómero	14-20	14-23	Desconocido	Desconocido
Anti-sp100	24-31	38-54	97	30
Anti-gp210	16-18	15-45	99	10-25

**Diferencias significativas en la prevalencia de ANA entre CBP AMA (+) y CBP AMA (-).*
Fuente: tomado de: Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:701-12.

FIGURA 2. *Tipos de historia natural de la CBP.*



Fuente: Working Subgroup for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis.

CBP-HAI. El incremento de los niveles de IgM e IgG, pero particularmente de IgM, es otro de los componentes característicos de esta enfermedad.

En los pacientes CBP AMA negativo que presentan anticuerpos anti-sp100 o anti-gp210 positivos, no es obligatoria la biopsia hepática para el diagnóstico definitivo de CBP, y la decisión debe ser evaluada individualmente después de considerar los beneficios y riesgos relacionados con el procedimiento.

Histología en la CBP

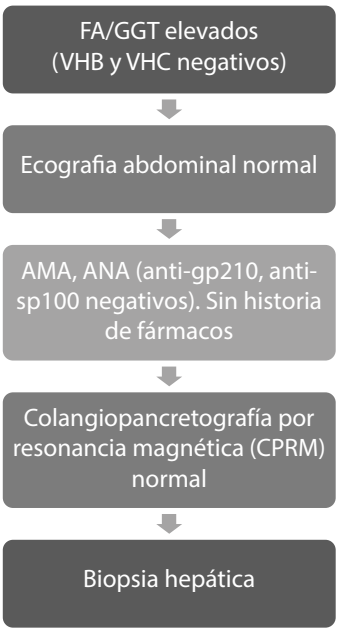
Dada la alta especificidad de los marcadores séricos, la biopsia hepática no debe ser un procedimiento de rutina. Solo se realizará cuando el paciente tenga AMA, anticuerpos anti-sp100 o anti-gp210 negativos, y cuyos estudios de imágenes, tanto ecografía como colangiorresonancia, no encuentren anormalidades en las vías biliares (figura 3). También puede estar indicada en los casos de coexistencia con esteatohepatitis no alcohólica o de dudas diagnósticas con probable síndrome de sobreposición.

Debe sospecharse el síndrome de sobreposición CBP-HAI en aquellos pacientes con niveles anormalmente elevados de transaminasas o cuando tienen una mala respuesta al tratamiento estándar con AUDC. Al momento de interpretar la biopsia hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: el hígado no está afectado de manera uniforme; en consecuencia, la biopsia está sujeta a la variación de muestreo tanto por el tamaño

de la muestra como por la afectación irregular del hígado. Para minimizar errores, la muestra debe tener entre diez a quince espacios porta; o al menos 11 espacios porta según la guía europea (EASL).

Considerando que la presencia de fibrosis tiene validez pronóstica, la estimación de la rigidez hepática por métodos diferentes a la biopsia hepática es necesaria en los pacientes con CBP.

FIGURA 3. *Algoritmo diagnóstico en pacientes con elevación de enzimas asociadas a colestasis.*



Fuente: adaptado de Hepatology 2017;67:145-72.

Valoración de la rigidez hepática

La elastografía hepática permite estimar el grado de fibrosis, evitando así la biopsia. Por otro lado, puede valorar la progresión de la enfermedad. La medida de la rigidez hepática por elastografía de transición de vibración controlada (VCTE) [Fibroscan®] ha demostrado ser uno de los mejores marcadores sustitutos para la detección de cirrosis o fibrosis en los pacientes con CBP.

Los valores de rigidez hepática >9.6 kPa están asociados con un riesgo incrementado en 5 veces de descompensación hepática, trasplante hepático o muerte. Además, se ha probado que el aumento de la rigidez hepática puede usarse como un marcador de progresión de la enfermedad. Estudios recientes muestran que la pobre respuesta al AUDC está correlacionada con el empeoramiento de la medida de la rigidez del hígado. En este sentido, las guías europeas y latinoamericanas proponen ambos parámetros como métodos de seguimiento de los pacientes.

La elastografía ayuda a definir si los pacientes se encuentran en fases iniciales de la enfermedad o si ya existe una cirrosis establecida. Tiene más del 90% de sensibilidad y especificidad para detectar fibrosis avanzada, y es una buena herramienta para establecer la respuesta al tratamiento. No obstante, en presencia de una fuerte colestasis, esta prueba puede ser menos precisa para estimar la intensidad de la fibrosis y el estadio.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DE LA CBP

La CBP tiene una historia natural de 20 años aproximadamente. Suele progresar de forma lenta y sus manifestaciones clínicas pueden permanecer sin cambios durante varios años, para acelerarse en las fases finales. La enfermedad tiene peor pronóstico en los pacientes menores de 50 años y en los varones.

El nivel de bilirrubina sérica es el mejor predictor de supervivencia en la CBP, así como el componente más importante en todos los modelos matemáticos de pronóstico.

Algunos autores sugieren que la biopsia hepática puede ser útil como indicador pronóstico; en este sentido, la severidad de la hepatitis de interfase parece tener un peso significativo e independiente en el pronóstico a largo plazo en la CBP. Asimismo, la hepatitis de interfase, en ausencia de características adicionales de hepatitis autoinmune (HAI), puede influir en la supervivencia de los pacientes con CBP independientemente de su respuesta bioquímica al AUDC. También se ha demostrado que la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) se asocia tanto con la severidad de la fibrosis como con la hepatitis de interfase.

Últimamente se ha establecido el puntaje GLOBE (https://www.globalpbc.com/globe), una excelente herramienta de puntuación pronóstica que incluye la edad, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y el recuento de plaquetas tras un año de tratamiento con AUDC. La obtención de un resultado igual o inferior a 0,30 indica que la probabilidad de supervivencia del paciente es similar a la observada en la población general; es decir, tiene un estupendo pronóstico. Otra herramienta evaluada en el Reino Unido es el UK-PBC score (www.uk-pbc.com), que obtiene resultados similares en materia de pronóstico (tabla 3).

TABLA 3. *Puntuación pronóstica.*

Prueba	Tiempo	Parámetros
GLOBE	1 año	• Bilirrubina, FA, albúmina, plaquetas al año • Edad al inicio
UK-PBC	1 año	• Bilirrubina, FA, TGO (o TGP) al año • Albúmina y plaquetas al inicio

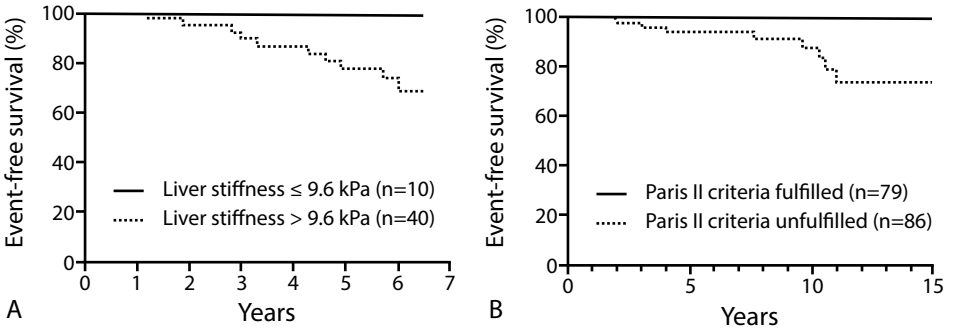
Fuente: Elaboración propia.

Ambos modelos han mostrado un mejor rendimiento para la predicción de la muerte o trasplante de hígado que los criterios de París-I, así como una cuantificación de riesgo comparable.

De acuerdo con el puntaje GLOBE, se espera que aproximadamente el 40% de los pacientes en terapia con AUDC estén libres de trasplante hepático. No hay datos disponibles para el puntaje UK-PBC. GLOBE y UK-PBC son superiores a los modelos anteriores, aunque es necesaria su validación en otros grupos étnicos y poblaciones.

Algunos estudios sugieren que la medición de la rigidez hepática (LSM) durante la terapia puede otorgar un valor predictivo adicional a estas herramientas. En este sentido, un estudio francés encontró que la LSM y los criterios de respuesta al AUDC París-II como los principales factores discriminantes para identificar pacientes

FIGURA 4. *Medición de la rigidez hepática y criterios de París-II.*



Fuente: Semin Liver Dis 2016;36:15-26.

sin necesidad de terapia de segunda línea. Es importante identificar el estadio de base de la enfermedad. La tendencia actual es clasificar a los pacientes en aquellos con enfermedad inicial (que incluye los estadios I y II) y aquellos con enfermedad avanzada (que incluye los estadios III y IV). Los criterios que ayudarán a definir esta situación son la histología, elastografía y los valores séricos de bilirrubina y albúmina (tabla 4). Estas son herramientas simples y potentes para discriminar y estratificar el riesgo.

Todos los pacientes con CBP deben ser evaluados debido al riesgo de progresión de la enfermedad, identificando estos factores al inicio del diagnóstico, y hacerles seguimiento usando los puntajes de riesgo (basados en las pruebas de bioquímica hepática) y la elastografía.

Se recomienda evaluar el estadio de la enfermedad utilizando una combinación de pruebas no invasivas (bilirrubina, FA, TGO, albúmina, recuento de plaquetas y elastografía) al inicio y durante el seguimiento. Igualmente, se aconseja el uso de elastografía y puntajes de riesgo (GLOBE y UK-PBC) en los pacientes con CBP, para ayudar a definir mejor el riesgo individual de desarrollar complicaciones por enfermedad hepática avanzada y tomar conductas

TABLA 4. *Criterios de enfermedad inicial y avanzada en CBP.*

	Enfermedad inicial (estadios histológicos I-II)	**Enfermedad avanzada** (estadios histológicos III-IV)
Histología	Fibrosis ausente o leve	Fibrosis en puente o cirrosis
Elastografía (VCTE)	LSM <9.6 kPa	LSM >9.6 kPa
Valor de bilirrubina y albúmina	Normales	Al menos uno de ellos anormal

Fuente: Elaboración propia.

terapéuticas apropiadas.

Todos los pacientes con CBP deben ser evaluados debido al riesgo de progresión de la enfermedad, identificando estos factores al inicio del diagnóstico, y hacerles seguimiento usando los puntajes de riesgo (basados en las pruebas de bioquímica hepática) y la elastografía.

Se recomienda evaluar el estadio de la enfermedad utilizando una combinación de pruebas no invasivas (bilirrubina, FA, TGO, albúmina, recuento de plaquetas y elastografía) al inicio y durante el seguimiento. Igualmente, se aconseja el uso de elastografía y puntajes de riesgo (GLOBE y UK-PBC) en los pacientes con CBP, para ayudar a definir mejor el riesgo individual de desarrollar complicaciones por enfermedad

TABLA 5. *Enfermedades autoinmunes asociadas a la CBP.*

	Wang et al. China n = 322	Wall et al. UK n = 160	Marasii et al. Italia n = 170	Paredes M et al. Perú n = 39	Pares et al. España n = 545
Síndrome de Sjögren	37.6%	25%	3.5%	30,77%	40,4%
Esclerosis sistémica	2.8%	8%	12.5%	-	-
Lupus eritematoso sistémico	3.7%	1.3%	1.8%	7,69%	2%
Artritis reumatoide	2.8%	17%	1.8%	7,69%	2%
Enfermedad celiaca	-	-	0.6%	-	1.5%
CREST	-	-		-	8,3%
Tiroiditis	-	-		-	14,6%
Polimiositis	3.1%	-	0.6%	-	-

Fuente: Elaboración propia.

hepática avanzada y tomar conductas terapéuticas apropiadas.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS

Las enfermedades autoinmunes están presentes en hasta el 60% de los casos de CBP. El síndrome de Sjögren es el más frecuente. La tabla 5 muestra la frecuencia de las diferentes enfermedades del tejido conectivo asociadas a la CBP.

El hipotiroidismo con o sin signos de tiroiditis autoinmune se encuentra en alrededor del 15% de los pacientes. Los dolores articulares con o sin cambios inflamatorios se observan ocasionalmente y la prevalencia de la artritis reumatoide franca es del 4%. También puede asociarse a dermatomiositis, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo y lupus eritematoso sistémico.

En el Perú, un estudio retrospectivo de 86 pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes identificó en el grupo de aquellos con CBP (39) que 30.77% tenía síndrome de Sjögren, 7.69% lupus eritematoso sistémico y 7.69% artritis reumatoidea.

Considerando la elevada frecuencia del síndrome de Sjögren asociada a CBP, es aconsejable buscarlo en los pacientes con CBP y viceversa.

SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN CBP-HAI

No existe una definición formal del síndrome de superposición entre CBP y HAI. La superposición de CBP-HAI generalmente se refiere a la HAI simultánea en los pacientes que tienen un diagnóstico de CBP AMA positivo, y no se debe catalogar como casos de superposición a aquellos pacientes con HAI que tengan AMA concomitante. Asimismo, la superposición no debe referirse a pacientes con CBP que tengan ANA y un grado leve de hepatitis de interfase, porque estas son características comunes de la CBP.

Debemos sospechar síndrome de sobreposición en los pacientes con transaminasas inusualmente elevadas al momento del diagnóstico que no responden al tratamiento estándar con AUDC. Considerando que la coexistencia de CBP-HAI empeora el pronóstico de la enfermedad y advierte la progresión a cirrosis, no debemos dejar pasar por alto esta posible concomitancia.

El sistema más comúnmente aplicado es el de los criterios de París y requiere la presencia de dos de los siguientes tres criterios:

- TGP >5 veces el valor normal.
- IgG 2 veces el valor normal y/o anticuerpos antimúsculo liso positivos
- Biopsia hepática con hepatitis de interfase moderada o severa.

Los criterios de París tienen una sensibilidad de 92% y una especificidad de 97% usando el criterio clínico como estándar de referencia. Estos criterios se han encontrado en 1% a 14.2% de los pacientes con CBP, con tasas más altas en los pacientes hispanos. La biopsia hepática es considerada obligatoria en aquellos pacientes con elevación desproporcionada de transaminasas y/o IgG elevada. La mayoría de casos de CBP presentan una pequeña elevación de las aminotransferasas séricas, muchos evidencian un grado leve de hepatitis de interfase en la biopsia y hasta un 50% tiene ANA positivo. Esto conduce con frecuencia al diagnóstico erróneo de una sobreposición de HAI con CBP. La hepatitis de interfase severa, como el marcador de actividad más confiable, exige inmunosupresión, y tomando en cuenta estudios anteriores de la HAI, los pacientes con niveles de transaminasas 5 veces mayores que el valor normal, y gammaglobulinas 2 veces mayores que el valor normal, tienen mal pronóstico si se dejan sin tratamiento.

Los corticoesteroides en combinación con 13-15 mg/kg al día de AUDC se recomiendan para los pacientes que tienen este síndrome.

En los casos de sospecha de superposición CBP-HAI, la guía de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda que el tratamiento se dirija inicialmente según el patrón de la lesión histológica predominante, y se modifique de acuerdo con los resultados iniciales de la terapia. La guía de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sugiere dar tratamiento inmunosupresor a los pacientes con hepatitis de interfase severa y considerarlo en los pacientes con hepatitis de interfase moderada.

El síndrome de sobreposición CBP-HAI puede ser una causa bien identificada de resistencia al AUDC en los pacientes con CBP y/o una causa de resistencia al tratamiento con corticoesteroides en los pacientes con HAI.

ROL DEL ÁCIDO URSODEOXICÓLICO EN EL TRATAMIENTO DE LA CBP

El AUDC a dosis de 13 a 15 mg/kg/día es el tratamiento de elección en la CBP y debería ser continuado de por vida. El AUDC ha modificado positivamente el curso y la historia natural de la enfermedad. En una cohorte internacional de más de 4000 pacientes, la probabilidad de supervivencia libre de trasplante en aquellos tratados con AUDC fue del 88, 77 y 63%, y en los no tratados con AUDC, del 79, 59 y 32%, a los 5, 10 y 15 años, respectivamente.

El AUDC mejora la bioquímica hepática y retarda la progresión histológica en los pacientes que inician el tratamiento en estadios tempranos (I y II), obteniendo expectativas de vida similares a la población general. También se ha observado mejoría bioquímica en estadios histológicos más avanzados. En este sentido, el AUDC está indicado en todos los pacientes con CBP con alteración de las enzimas hepáticas, independientemente del estadio histológico.

Numerosos estudios demuestran que la respuesta al AUDC es variable. En ese sentido, es importante definir qué pacientes se beneficiarán con él, cuál es el tiempo adecuado para hacer la evaluación y qué parámetros debemos evaluar.

Desde la primera publicación en el 2006 por el grupo de Barcelona sobre el tiempo y las variables a considerar como buena respuesta al AUDC, se han dado a conocer

TABLA 6. *Criterios de respuesta al AUDC.*

	Tiempo en meses	Falla al tratamiento
Rochester	6	FA >2 x NSN o Mayo *score* >4.5
Ehime	6	Disminución de GGT <70% y GGT >1 x NSN
Mayo	6	FA >2 x NSN
Barcelona	12	Disminución de FA <40% y FA >1 x NSN
París-I	12	FA >3 x NSN o TGO >2 x NSN o bilirrubina >1 mg/dl
Rotterdam	12	Bilirrubina >1 x NSN y/o albúmina <1 x NSN
París-II	12	FA >1.5 x NSN o TGO >1.5 x NSN o bilirrubina >1 mg/dl
Mayo	12	FA >2 x NSN
Toronto	24	FA >1.67 x NSN

NSN: nivel superior normal.

otros criterios de respuesta que se resumen en la tabla 6.

Los diferentes estudios que evalúan el tiempo de respuesta al tratamiento con AUDC trabajan periodos que varían entre 6 meses a 24 meses. Sin embargo, se ha acordado que el tiempo de evaluación para ver la respuesta bioquímica al tratamiento debe ser de un año.

Los pacientes con respuesta inadecuada deben ser evaluados para terapia de segunda línea y requieren otros tratamientos solos o combinados con AUDC. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia.

Se ha encontrado que aproximadamente un 40% de los pacientes con CBP que recibe la dosis estándar de AUDC (13-15 mg/kg/día) tiene una respuesta subóptima en las pruebas bioquímicas.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Ácido obeticólico

Los agonistas del receptor farnesoide X han demostrado mejorar significativamente los efectos sobre la bioquímica del hígado en subgrupos seleccionados de pacientes. El uso de ácido obeticólico (OCA) en los pacientes con CBP se tradujo en un efecto bioquímico favorable, con una reducción del 50% en los niveles de FA. Los niveles de las aminotransferasas, GGT e IgM también disminuyeron de manera importante. Entre los efectos no deseados a altas dosis se observó prurito. Hacen falta estudios que demuestren que la mejoría en la respuesta bioquímica tiene también un impacto en el pronóstico a largo plazo.

El estudio clínico fase III (PBC OCA International Study of Efficacy: POISE) evidencia la eficacia bioquímica del OCA administrado por vía oral en los pacientes no respondedores al AUDC de acuerdo a los criterios modificados de Toronto, definidos por FA >1.67 x ULN y/o bilirrubina elevada <2 x ULN. La respuesta al tratamiento fue de 10% en el grupo placebo en relación al 47 y 46% en el grupo de tratamiento con OCA a dosis de 10 mg y dosis titulada de 5-10 mg ($p<0.0001$), respectivamente.

Las guías norteamericana, de la Sociedad Británica de Gastroenterología y europea sugieren considerar su uso en los pacientes con CBP, en combinación con ácido ursodeoxicólico (UDCA) en aquellos con una respuesta inadecuada al AUDC, o como monoterapia en aquellos intolerantes a este último (dosis inicial 5 mg; incremento gradual de dosis a 10 mg según la tolerabilidad a los seis meses). La guía NICE recomienda el ajuste de dosis en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, mientras que la guía norteamericana, debido a que la FDA emitió una advertencia con respecto a la dosificación de OCA en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh - Turcotte B y C) por asociarse con empeoramiento de la CBP y la muerte, no recomienda su administración a los pacientes con CBP descompensada.

Otras terapias

Fibratos

El bezafibrato (BF) activa el factor de transcripción PPAR-α. Numerosos estudios japoneses han reportado que este fármaco mejora la bioquímica en los pacientes con CBP. Últimamente, el grupo de investigación

de CBP de Japón estudió retrospectivamente a 118 pacientes japoneses con CBP que habían recibido tratamiento con AUDC durante al menos un año, seguido de terapia combinada con BF. El objetivo fue investigar el efecto de la adición de BF en los puntajes GLOBE y UK-PBC, y sus resultados a largo plazo. Sus conclusiones sugieren fuertemente que la adición de BF al AUDC mejoró no solo la bioquímica hepática sino también los puntajes de riesgo GLOBE y UK-PBC, así como los resultados a largo plazo de los pacientes con CBP.

A pesar de las mejoras alcanzadas en la bioquímica hepática, se requieren más estudios para determinar si estas mejoras se traducen en disminuciones significativas de las muertes relacionadas con el hígado o de necesidad de trasplante de hígado. Los fibratos se pueden considerar como alternativas "fuera de etiqueta" en los pacientes con CBP y respuesta inadecuada al AUDC. Considerando que el tratamiento con BF se asocia a una clara disminución o desaparición del prurito, se podría sugerir su uso en aquellos pacientes con este síntoma.

Se aconseja el monitoreo cercano de los parámetros de laboratorio. El ajuste de dosis debe hacerse mientras los pacientes están en terapia con fibratos. No se debe indicar fibratos a los pacientes con enfermedad hepática descompensada (Child Pugh - Turcotte B o C).

Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar su uso como terapia de segunda línea.

Agentes inmunosupresores

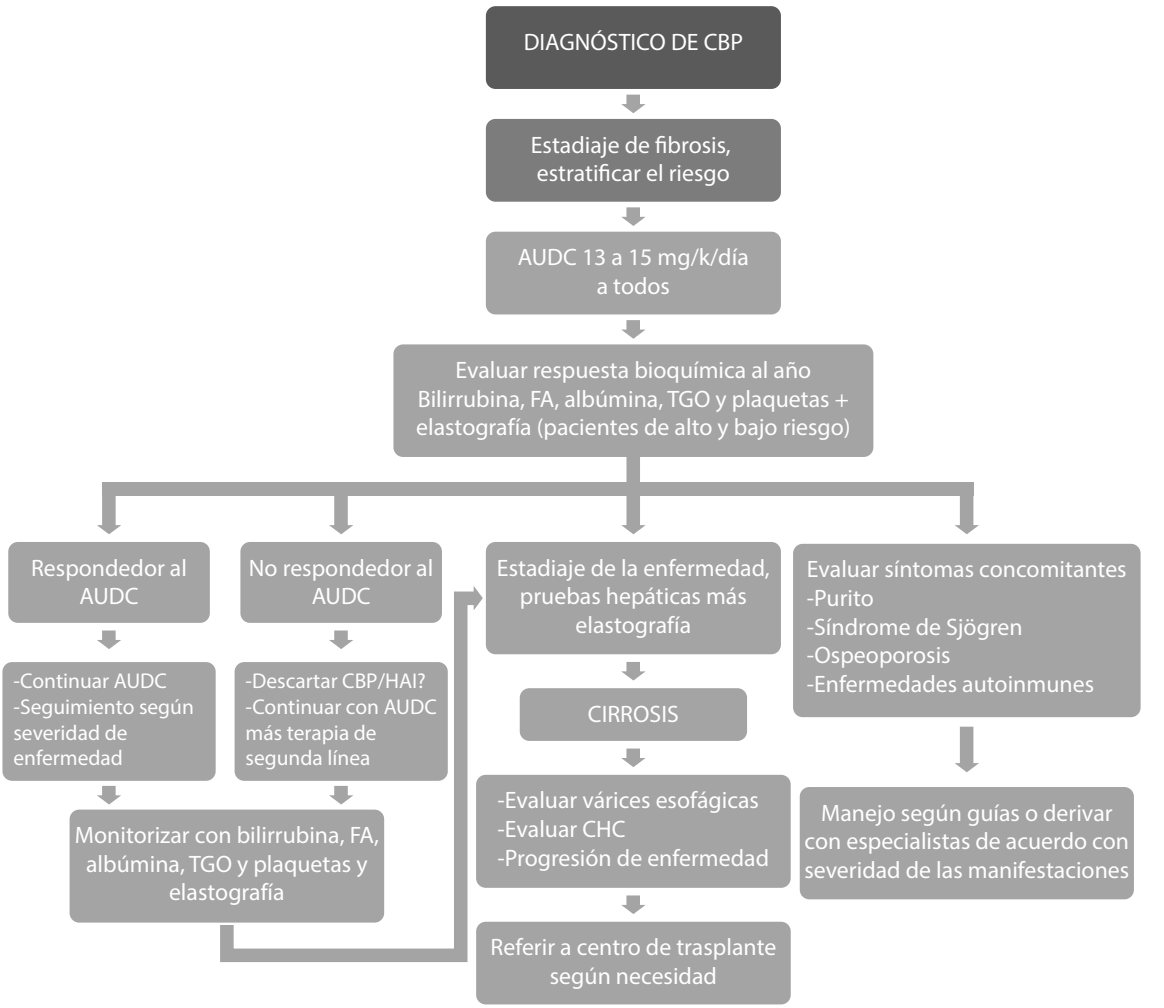
A pesar de que la CBP se ha definido como una enfermedad autoinmune, los agentes inmunosupresores han fallado en demostrar su rol en el tratamiento de la CBP, excepto en los casos de síndrome de sobreposición CBP-HAI. La razón de esta falta de eficacia no está clara, pero puede deberse al predominio de la lesión mediada por el ácido biliar una vez que se produce la lesión del conducto biliar, o la continua activación de la inmunidad por el medio ambiente, o que el autoantígeno es resistente a los inmunosupresores estudiados hasta la fecha.

Los resultados de los estudios realizados con Budesonida hasta hoy son poco homogéneos. Dos estudios prospectivos aleatorizados y controlados han demostrado que la Budesonida se asocia a mejoras en la bioquímica e histología hepáticas, aunque un tercer estudio abierto encontró un empeoramiento no estadísticamente significativo de la puntuación del score de Mayo en los pacientes que reciben dicho corticoide. Los efectos adversos, incluida la insuficiencia suprarrenal y la disminución de la densidad mineral ósea, son motivo de preocupación; por lo tanto, no se recomienda Budesonida para el tratamiento de la CBP. Por otro lado, los efectos colaterales son mayores en los pacientes con CBP avanzada con cirrosis. Por eso, su empleo está contraindicado en este grupo.

Las guías de la Sociedad Británica de Gastroenterología, europea y norteamericana no consideran que la evidencia publicada sobre la Budesonida sea suficiente para considerarla una alternativa en los pacientes con respuesta subóptima. Más aún, no debe ser indicada en estadios de fibrosis avanzada.

La combinación del AUDC con Budesonida podría ser beneficiosa, especialmente en los casos de sobreposición CBP/HAI. En la figura 5 sugerimos un algoritmo.

FIGURA 5. *Algoritmo de manejo sugerido en pacientes con CBP.*

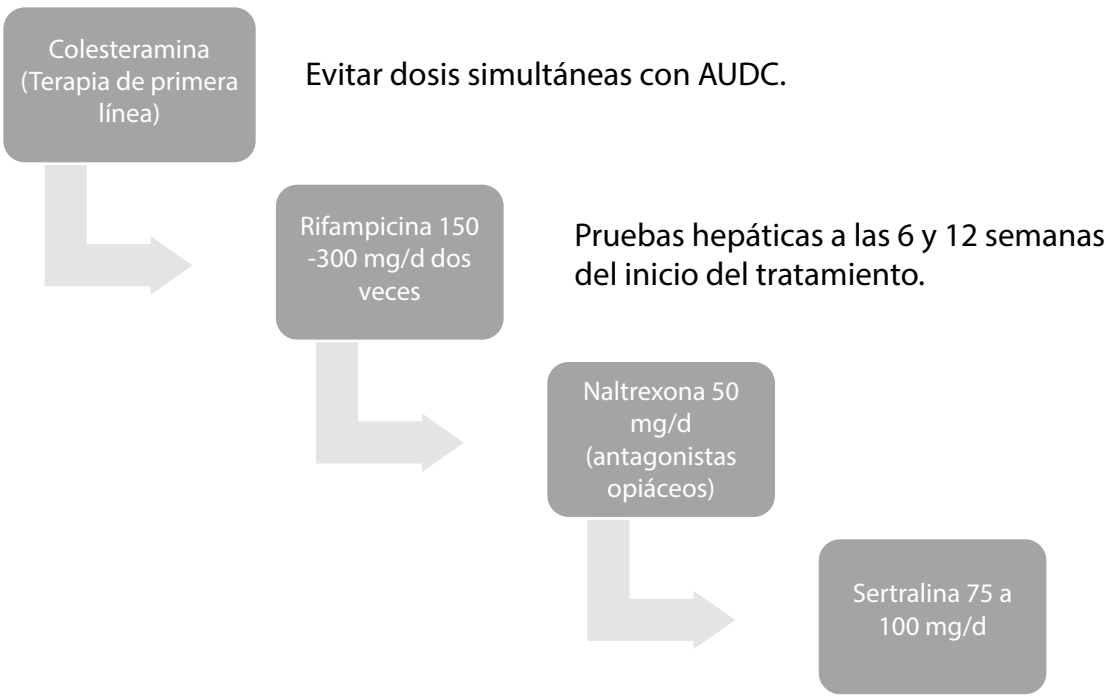


Fuente: adaptado de J Hepatol 2017;67:145-72.

MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE: OTROS TRATAMIENTOS

Recomendamos una evaluación integral de todos los pacientes por la presencia de síntomas, en particular prurito, síndrome de Sjögren, osteoporosis y fatiga. La severidad de estos síntomas no necesariamente se correlaciona con la etapa de la enfermedad en la CBP. Debemos tratar estos síntomas para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En el manejo del prurito se sugiere usar de manera escalonada las medidas terapéuticas que se presentan en la figura 6.

FIGURA 6. *Algoritmo de manejo del prurito en la CBP.*



Fuente: Elaboración propia.

Si los lípidos en sangre están elevados, el paciente debe ser evaluado por el riesgo de eventos cardiovasculares. Asimismo, hay que estudiar si presenta síndrome metabólico. No está contraindicada la terapia hipolipemiante si el paciente la requiere.

El manejo del ojo seco, la xerostomía y la disfagia deben ser evaluados por un especialista para determinar la severidad de cada uno de ellos y tomar la medidas terapéuticas adecuadas.

La colestasis crónica condiciona la osteoporosis y debe evaluarse este factor de riesgo. Según los hallazgos de la densitometría ósea, el paciente podrá recibir tratamiento con calcio, vitamina D o bifosfonatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UKPBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2016;63:930-50.

2. Corpechot C. Clinical trials in PBC going forward. DOI https://doi.org/10.1055/s-0039-1687852.

3. Corpechot C. Primary biliary cirrhosis beyond ursodeoxycholic acid. Semin Liver Dis 2016;36:15-26.

4. Czaja A. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune

hepatitis. Can J Gastroenterol 2013;27(7):417-23.

5. Czaja A. Overlap syndromes. Clin Liver Dis 2014;3(1):2-5.

6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary colangitis. J Hepatol 2017;67:145-72.

7. Gossard AA, Lindor KD. Current and promising therapy for primary biliary cholangitis. Disponible en: https://www.tandfonline.com/loi/ieop20

8. Guanabens N, Parés A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2005;42:573-7.

9. Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:701-12.

10. Hirschfield GM, Dyson JK, Graeme JM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut 2018;67:1568-94.

11. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, et al. Japan PBC Study Group. Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology 2019;70(6):2035-46.

12. Kouroumalis E, Samonakis D, Voumvouraki A. Biomarkers for primary biliary cholangitis: current perspectives. Hepatic Medicine: Evidence and Research 2018;10:43-53.

13. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 2015;149:1804-12.

14. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. Gastroenterology 1999;117(4):918-25.

15. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, and Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019;69(1):394-419.

16. Lozano A, Vildósola H, Takano J, Vargas G, Uribe R, Moreno C. Perfil clínico e inmunológico en 22 pacientes con diagnóstico histopatológico de cirrosis biliar primaria. Rev Gastroenterol Perú 2000;1:14-24.

17. Paredes M, Chirinos N, Martínez A, Lozano A. Enfermedades reumatológicas más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre el 2008 al 2013, Lima, Perú. Rev Gastroenterol Peru 2014;34(4):305-10.

18. Parés A. Colangitis biliar primaria Med Clin (Barc) 2018;15(6):242-9.

19. Parés A. Treatment of primary biliary cirrhosis: is there more to offer than ursodeoxycholic acid? Clin Liver Dis 2014;3(2):29-33.

20. Parés A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. Clin Liver Dis. 2008:407–24.

21. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. Hepatology 2005;41(4):747-52.

22. Wong KA, Bahar R, Liu CH, Bowlus CL. Current treatment options for primary biliary cholangitis. Clin Liver Dis 2018;22:481-500.

23. Wang L, Zhang FC, Chen H, Zhang X, Xu D, Li YZ, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. World J Gastroenterol 2013;19(31):5131-7.

24. Younossi ZM, Bernstein D, Shifman ML, Kwo P, Ray Kim W, Kris V, et al. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. Am J Gastroenterol 2019;114:48-63.

Colangitis esclerosante primaria y colangiopatía por IgG4

ELIT QUINGALAHUA ▲, JORGE D. MACHICADO ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 38 años asiste a consulta médica por presentar 6 meses de fatiga y prurito progresivo. Informa que hace 3 meses tuvo un cuadro febril con ictericia que un médico trató con antibióticos por 7 días luego de que algunos marcadores virales fueron negativos, y que desde esa fecha dichos síntomas no han retornado. Niega historia médica o quirúrgica previa, uso de medicamentos, abuso de alcohol, consumo de cigarrillos y conducta sexual de riesgo. Refiere que su padre tiene enfermedad inflamatoria intestinal controlada. El examen físico revela múltiples excoriaciones en las extremidades superiores y el abdomen. El índice de masa corporal del paciente es de 29 kg/m^2. Las funciones vitales y el examen clínico son normales, sin ictericia, artritis, erupciones o lesiones mucocutáneas. Los exámenes de laboratorio mostraron ALT 55 IU/L, AST 70 IU/L, fosfatasa alcalina 1250 U/L, bilirrubina total 1.6 mg/dL, bilirrubina directa 1.1 mg/dL, CA 19-9 de 18 U/mL (normal), proteína total 6.7 g/dL, albúmina 3.9 g/dL, creatinina 0.8 mg/dL, plaquetas 188,000 por mm^3 y leucocitos 4500/mm^3. El ultrasonido abdominal muestra una vesícula alitiásica de pared engrosada, colédoco de 5 mm (normal) y dilatación leve de los conductos intrahepáticos. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRM) ordenada muestra estenosis intrahepáticas difusas, con zonas de dilataciones saculares de aspecto arrosariado, y conductos extrahepáticos de calibre normal. Basados en la presentación clínica, los estudios de laboratorio y las imágenes, se hace el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria sin cirrosis. En ausencia de estenosis dominante, ictericia, colangitis aguda, y presencia de CA 19-9 normal, se decide tratar el prurito con Hidroxizina. La colonoscopía evidencia cambios endoscópicos e histológicos consistentes con colitis ulcerativa leve, por lo cual se inicia tratamiento con Mesalamina.

INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad progresiva crónica de etiología desconocida que se caracteriza por inflamación, fibrosis y estenosis de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos.[1] Si bien esta enfermedad no es muy frecuente, es necesario conocer

su epidemiología, manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos para reconocerla a tiempo. Un diagnóstico adecuado permitiría reducir y tratar las complicaciones asociadas a la CEP. Es importante también reconocer otras entidades clínicas que tienen una presentación clínica similar, pero una historia natural y tratamiento diferentes. A pesar de que nuestro conocimiento de la enfermedad ha aumentado, aún no existe un tratamiento definitivo para reducir su progresión, y muchos pacientes requieren procedimientos endoscópicos avanzados y eventualmente un trasplante hepático. En este capítulo revisaremos varios aspectos importantes de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 10 de cada 100,000 habitantes tiene CEP y una de cada 100,000 personas desarrolla CEP anualmente. La incidencia de esta enfermedad es mayor en Europa, Norteamérica, Asia y Australia.[2] No existen muchos reportes de la incidencia de la CEP en Sudamérica y África. En los últimos años, el número de casos ha aumentado a nivel mundial debido probablemente a los avances en los métodos diagnósticos y el mayor reconocimiento de la enfermedad en la comunidad médica. La gran mayoría de pacientes diagnosticados con CEP son varones (~70%) en su cuarta década de vida.[1,3] La supervivencia media es de aproximadamente 9 años en los pacientes sintomáticos al momento del diagnóstico, y de 12-18 años en los asintomáticos.[4]

La CEP está estrechamente asociada a una enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aproximadamente 60-80% de los pacientes con CEP tienen una EII, y 1-5% de pacientes con EII desarrollan CEP. Los pacientes con CEP pueden tener una EII mínimamente sintomática, sin mayores hallazgos macroscópicos en la colonoscopía y con cambios histológicos leves. Por eso, todos los pacientes diagnosticados con CEP requieren una colonoscopía con biopsias, independientemente de la presencia o no de síntomas consistentes con una EII. Algunos recomiendan repetir la colonoscopía cada 3-5 años en aquellos pacientes sin cambios consistentes con EII. El fenotipo de EII en los pacientes con CEP es característicamente colitis ulcerativa con inflamación superficial, usualmente con pancolitis y distribución en el colon derecho, y mínima actividad histológica. Los pacientes con enfermedad de Crohn también pueden desarrollar CEP, pero es menos frecuente, y generalmente ocurre cuando el compromiso es predominantemente colónico.[3,5,6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mitad de los pacientes con CEP son asintomáticos al momento del diagnóstico, y 22% de estos desarrolla síntomas luego de 5 años.[7,8] En estadios tempranos de la enfermedad, la única manifestación puede ser la elevación asintomática de las enzimas hepáticas, y los síntomas más tempranos suelen ser fatiga y prurito. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden desarrollar cirrosis, hipertensión portal, várices esofágicas, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, dolor abdominal, y pérdida de peso.[1,9] Como consecuencia de la colestasis crónica, los pacientes con CEP tienen malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, lo que los pone en riesgo de esteatorrea, osteoporosis severa, fracturas óseas y colelitiasis. Algunos pacientes con

CEP desarrollan colangitis aguda, que se presenta con inicio súbito de fiebre, dolor abdominal, ictericia y/o fatiga severa. En presencia de una EII concomitante, los pacientes con CEP pueden tener diarrea, hematoquezia, anemia, úlceras orales, lesiones cutáneas y signos inflamatorios en diferentes articulaciones. Los pacientes con EII y cirugía previa con una ostomía pueden también desarrollar várices paraestomales. La tabla 1 resume las manifestaciones clínicas y las pruebas diagnósticas más comunes en la CEP.

Los exámenes de laboratorio muestran colestasis, con elevación predominante de la fosfatasa alcalina y leve de las aminotransferasas. La bilirrubina es normal al inicio y luego puede fluctuar, dependiendo de cuán crónico y severo sea el cuadro obstructivo. La elevación de anticuerpos antineutrófilos (ANCA-P), ocurre de manera variable en 30-90% de pacientes, pero su especificidad no es buena para establecer el diagnóstico de CEP.[10] La presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso o concentraciones elevadas de inmunoglobulinas, deben hacer sospechar la presencia de variantes de la enfermedad, como un síndrome de sobreposición.[11]

TABLA 1. *Características clínicas y diagnósticas de la CEP.*

Tipo	Características
Clínicas	• Asintomático (50% al diagnóstico) • Fatiga • Prurito • Ictericia • Pérdida de peso • Dolor abdominal • Hepatomegalia • Hipertensión portal: esplenomegalia, várices esofágicas, ascitis • Osteoporosis, fracturas, esteatorrea • Colangitis aguda
Laboratorio	• Elevación de enzimas hepáticas, predominante fosfatasa alcalina • ANCA-P positivo
Imagen	• Estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que confieren un aspecto arrosariado a los conductos intra y extrahepáticos en CRM, CPRE, tomografía y ultrasonido.
Histología	• Fibrosis concéntrica en *piel de cebolla* alrededor de los conductos biliares, generada por obliteración progresiva y sustitución de los conductos biliares por tejido conjuntivo.

Fuente: Elaboración propia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CEP está principalmente basado en el hallazgo de cambios morfológicos típicos de la vía biliar en los estudios radiológicos o colangiográficos. El ultrasonido abdominal es usualmente normal y no diagnóstico, pero ocasionalmente puede sugerir engrosamiento de la pared del conducto biliar y/o dilataciones focales de los ductos biliares. También puede mostrar colelitiasis, coledocolitiasis, cirrosis y cambios de hipertensión portal.[3,12] La tomografía

computarizada del abdomen con contraste tampoco es específica y/o diagnóstica. Este método de imagen puede detectar engrosamiento de los conductos biliares con inflamación y dilataciones saculares de los conductos intrahepáticos, presencia de hipertensión portal, y en algunos casos, lesiones hepáticas. [12]

La colangiografía es el examen de imagen de elección para el diagnóstico de CEP. Esta puede ser obtenida mediante CRM o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Sin embargo, la CRM es el estándar dorado por ser menos invasiva y causar menos complicaciones, mientras que la CPRE debe reservarse para situaciones terapéuticas o de duda diagnóstica cuando otros métodos están contraindicados o muestran resultados equívocos.[13,14] Los hallazgos clásicos de CEP son las estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que confieren un aspecto arrosariado a los conductos intra y extrahepáticos. Las áreas estenosadas pueden ser focales o difusas y ocurrir en cualquier parte del árbol biliar: intrahepáticas y extrahepáticas en 87% de los pacientes, intrahepáticas en 11% y extrahepáticas en 2%. Tanto la vesícula biliar como el conducto cístico también pueden verse afectados.[12,15,16]

La biopsia de hígado se realiza cuando el diagnóstico no es definitivo en los estudios de imágenes, o cuando existe sospecha de síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria.[13,16] La lesión típica que permite establecer el diagnóstico histológico es el hallazgo de una fibrosis concéntrica en piel de cebolla alrededor de los conductos biliares, generada por obliteración progresiva y sustitución de los conductos biliares por tejido conjuntivo. Otros rasgos histológicos de la CEP incluyen los depósitos de pigmento biliar en los hepatocitos, edema e infiltración portal por leucocitos polimorfonucleares, y ligero infiltrado linfocitario alrededor de los conductos biliares.[3,4,16]

VARIANTES DE LA ENFERMEDAD

Se diagnostica colangitis esclerosante de pequeños conductos cuando los pacientes presentan síntomas, bioquímica y rasgos histológicos de CEP, pero con una colangiografía normal. El diagnóstico es difícil de comprobar en ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal y un 25% de pacientes pueden progresar a colangitis de vías biliares grandes. Esta enfermedad es más benigna, con una progresión clínica más lenta y mayor sobrevida.[3,16]

El síndrome de sobreposición de CEP con hepatitis autoinmune es común en niños y en adultos jóvenes. Se presenta usualmente con signos colangiográficos típicos de CEP, pero con un incremento desproporcionado de las aminotransferasas, anticuerpos antinucleares y gammaglobulinas. El diagnóstico se hace luego de confirmar la presencia histológica de hepatitis autoinmune en la biopsia hepática. Es importante saber diferenciar esta entidad, debido a que estos pacientes se benefician con la terapia inmunosupresora.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Colangiopatía asociada a IgG4

La colangiopatía asociada a IgG4 (CAI) es un diagnóstico diferencial importante de CEP. Ambas enfermedades se caracterizan por colestasis y estenosis de los ductos biliares intra y extrahepáticos.[17] Las características de la CAI incluyen: aumento de las

concentraciones séricas de IgG4 (>135 mg/dL), coexistencia con pancreatitis autoinmune y patología consistente que muestre marcada infiltración linfocítica y de células plasmocitarías positivas para IgG4, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante.[18,19] Otras presentaciones sistémicas de la enfermedad por IgG4 que contribuyen al diagnóstico de la CAI son: dacrioadenitis, sialoadenitis (síndrome de Mikulicz), nefritis tubulointersticial y fibrosis retroperitoneal. A pesar de estas características, el diagnóstico es difícil de hacer, en especial en ausencia de pancreatitis autoinmune y sospecha clínica. La ventaja de los pacientes con CAI es que responden dramáticamente al tratamiento con corticoides o Rituximab.[20] A diferencia de los pacientes con CEP, la CAI tiene un riesgo bajo de cirrosis, colangiocarcinoma y mortalidad, probablemente debido a la respuesta a la terapia inmunosupresora.

Otras colangiopatías

Existen varias causas secundarias de colangitis esclerosante que requieren ser excluidas antes de hacer un diagnóstico certero de CEP (tabla 2). Estas icluyen etiologías infecciosas (VIH, Cryptosoridium parvum, Ascaris lumbricoides, colangitis piógena recurrente [colangiohepatitis oriental]), inmunológicas (colangitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, histiocitosis X), isquémicas (postransplante hepático, posquimioterapia), congénitas (enfermedad de Caroli, colestasis familiar intrahepática progresiva), compresivas benignas (coledocolitiasis, síndrome de Mirizzi, pancreatitis crónica, colangiopatía portal, estenosis posoperatoria [poscolecistectomía]) y neoplásicas (colangiocarcinoma, metástasis intrahepática, linfadenopatía compresiva, linfoma).[1,8,21]

TABLA 2. *Causas secundarias de colangitis esclerosante.*

- Colangiopatía asociada a IgG4
- Coledocolitiasis
- Síndrome de Mirizzi
- Pancreatitis crónica
- Estenosis biliar iatrogénica (posoperatoria)
- Colangiopatía portal
- Colangitis piógena recurrente [colangiohepatitis oriental]
- VIH (*Cryptosoridium parvum,* citomegalovirus*)*
- Parasitosis *(Ascaris lumbricoides, Clonorchis sinensis, Fasciola hepatica)*
- Cirrosis biliar primaria
- Colangiocarcinoma
- Metástasis intrahepática
- Linfadenopatía compresiva (benigna o maligna)
- Linfoma
- Amiloidosis, sarcoidosis, histiocitosis X
- Colangiopatía isquémica
- Enfermedad de Caroli
- Colestasis familiar intrahepática progresiva

Fuente: Elaboración propia.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CEP

Se han investigado múltiples fármacos para el tratamiento de la CEP, pero ninguno ha probado mejorar la progresión natural de la enfermedad.[3] El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un ácido biliar hidrofílico presente en la bilis humana a bajas concentraciones que reduce el contenido del colesterol biliar tras disminuir la síntesis hepática del colesterol y su reabsorción intestinal. Su mecanismo de acción no es del todo conocido en la CEP, pero se cree que tiene un efecto hepatoprotector y ha sido el medicamento más extensamente estudiado en esta enfermedad.[22] Diversos estudios han examinado el uso de UDCA a dosis de 10-15 mg/kg/día, demostrando mejorías en los síntomas y la función hepática, pero sin diferencias en cuanto a progresión de la enfermedad, cambios histológicos, necesidad de trasplante hepático o mortalidad.[23] Esta dosis de UDCA puede usarse en los pacientes sintomáticos con CEP, y descontinuarse una vez que las enzimas hepáticas lleguen a su basal. En aquellos pacientes con CEP que no logran mejoría clínica o de laboratorio, se recomienda descontinuarlo. Las dosis elevadas de 17-23 mg/kg/día de UDCA tampoco muestran beneficio y aumentan significativamente el riesgo de efectos adversos severos.[24] Las dosis mayores a 28 mg/kg/día aumentan el riesgo de neoplasias colónicas en la EII, la necesidad de trasplante hepático y la aparición de várices esofágicas, por lo que no se recomienda su empleo.[25,26] La adición de fibratos al UDCA también ha demostrado cierta mejoría clínica, pero sin disminuir la progresión de la enfermedad y con potencial de efecto rebote al momento de descontinuar los fibratos.[27]

La microbiota intestinal parece tener un rol importante en el desarrollo de inflamación y fibrosis en la CEP. La Vancomicina y el Metronidazol oral pueden alterarla, y algunos estudios han mostrado mejoría de las enzimas hepáticas en los pacientes con CEP.[28] El trasplante fecal también parece mejorar las enzimas hepáticas y ser seguro en la CEP.[29] Sin embargo, se requieren estudios clínicos randomizados para evaluar el beneficio y riesgo de estas terapias en los pacientes con CEP.

Otros tratamientos farmacológicos que no han demostrado eficacia en reducir la progresión de la CEP incluyen Azatioprina, Budesonida, ácido docosahexaenoico, Metrotexato, Micofelonato de mofetilo, Prednisolona, Tacrolimous, Etanercept, Colchicina, y Penicilamina.[30] Algunas de estas terapias pueden cumplir un rol en los pacientes con síndrome de sobreposición de CEP y hepatitis autoinmune o en los pacientes con colangiopatía por IgG4, pero no son recomendadas para el manejo de la CEP.[12,13]

El prurito leve puede ser manejado con antihistamínicos, especialmente los de primera generación con efecto sedativo (Hidroxizina 25-50 mg 3-4 veces al día). El prurito severo a veces requiere el uso de Colestiramina a dosis diarias de 4-16 g. Otros tratamientos de segunda línea incluyen Rifampicina a dosis de 150-300 mg dos veces al día, Naltrexona 12.5-50 mg al día, Sertralina 75-100 mg al día y Fenobarbital 30-120 mg al día.[8]

Aproximadamente 13-60% de los pacientes con CEP desarrolla osteoporosis. El riesgo aumenta con la edad, bajo índice de masa corporal y EII. Por eso se recomienda realizar un examen de densidad mineral ósea al diagnóstico y luego en intervalos

de 2-3 años. En los pacientes con osteopenia se recomienda usar 1-1.5 g de suplementos de calcio y 1000 unidades de vitamina D al día. Para la osteoporosis se aconseja el uso de bifosfonatos.[7,8,21]

Ante la presencia de colangitis aguda, se requiere iniciar antibióticos orales por 5-7 días. La selección de los antibióticos depende de la susceptibilidad de los hemocultivos, o se puede usar empíricamente antibióticos que cubran bacterias gramnegativas como quinolonas o Amoxicilina-clavulánico. Debe considerarse el uso de CPRE en los casos de colangitis asociada a una estenosis dominante o que no mejora con el tratamiento antibiótico.

MANEJO ENDOSCÓPICO

La CPRE está indicada en los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas o colangitis aguda y evidencia de estenosis biliar dominante en la CRM. Este tipo de estenosis biliar se puede encontrar en la mitad de los pacientes con CEP durante el curso de la enfermedad, y se caracteriza por tener un diámetro reducido del conducto colédoco, conducto hepático común, bifurcación o conducto hepático derecho o izquierdo.[3,12] Las estenosis en las ramas secundarias o terciarias de los conductos intrahepáticos no son consideras dominantes. La revisión de las CRM por el endoscopista es crítica para determinar la indicación de intervención endoscópica y para planear el manejo endoscópico. En ausencia de una estenosis dominante, la CPRE está indicada en los pacientes con elevación progresiva de las enzimas hepáticas y CA 19-9 en quienes se sospecha colangiocarcinoma o en aquellos con colangitis aguda que no mejoran con los antibióticos.[3,7,9,31]

Luego de tomar la decisión de proceder con una CPRE, el endoscopista debe discutir con el paciente sus posibles efectos adversos y administrar una dosis profiláctica de antibiótico endovenoso para prevenir la contaminación biliar por bacterias entéricas durante el procedimiento. Los pacientes también deben recibir profilaxis estándar para pancreatitis aguda post-CPRE.[31] Luego de canular la vía biliar, la inyección de contraste debe ser selectiva y cuidadosa, basada en la revisión de la CRM, con el objetivo de evitar contaminar segmentos intrahepáticos que no requieran intervención. Tras confirmarse la presencia de una estenosis dominante, se debe obtener tejido mediante un cepillado y/o biopsia intraductal para diagnosticar malignidad.[15,31] El análisis del cepillado con citología e hibridación fluorescente in vitro aumenta la tasa diagnóstica. Si bien un resultado positivo es altamente específico, el problema de estos métodos convencionales es su baja sensibilidad y alta tasa de falsos negativos (llega al 40%), por lo que algunas veces son necesarios procedimientos subsecuentes para confirmar la ausencia de colangiocarcinoma.[32]

El uso de ecoendoscopía puede ser útil para evaluar una posible linfadenopatía y masas biliares o hepáticas, pero la muestra con aguja fina debe evitarse en las lesiones biliares a fin de evitar la diseminación intraperitoneal.[15] La adición de colangioscopía con evaluación macroscópica de la estenosis y microbiopsias focalizadas ayuda en casos selectos, pero no ha demostrado aumentar la tasa diagnóstica en comparación con los métodos convencionales, y

puede aumentar el riesgo de colangitis aguda.[33,34] Se vienen desarrollando nuevas tecnologías para mejorar la detección endoscópica del colangiocarcinoma en la CEP, incluyendo nuevas técnicas de secuenciación de DNA y análisis proteómicos.[35]

La técnica endoscópica más común para tratar las estenosis dominantes es mediante la dilatación con balón, usualmente a 4-6-8 mm aproximadamente por un minuto. Si la estenosis es leve o moderada, esta intervención es suficiente. Cuando la estenosis es severa, se puede considerar el uso de stents plásticos de manera temporal (3-6 semanas). Sin embargo, no ha demostrado ser superior a la dilatación con balón e incrementa significativamente el riesgo de complicaciones (pancreatitis, colangitis), por lo que debe evitarse emplearlos en el manejo inicial de las estenosis biliares y utilizarlos solo en casos selectos.[13,36] Si el tratamiento endoscópico falla y el paciente requiere drenaje biliar a causa de una ictericia progresiva o colangitis, se debe considerar el drenaje percutáneo por radiología intervencionista; raras veces se necesita manejo quirúrgico.[3,9,12]

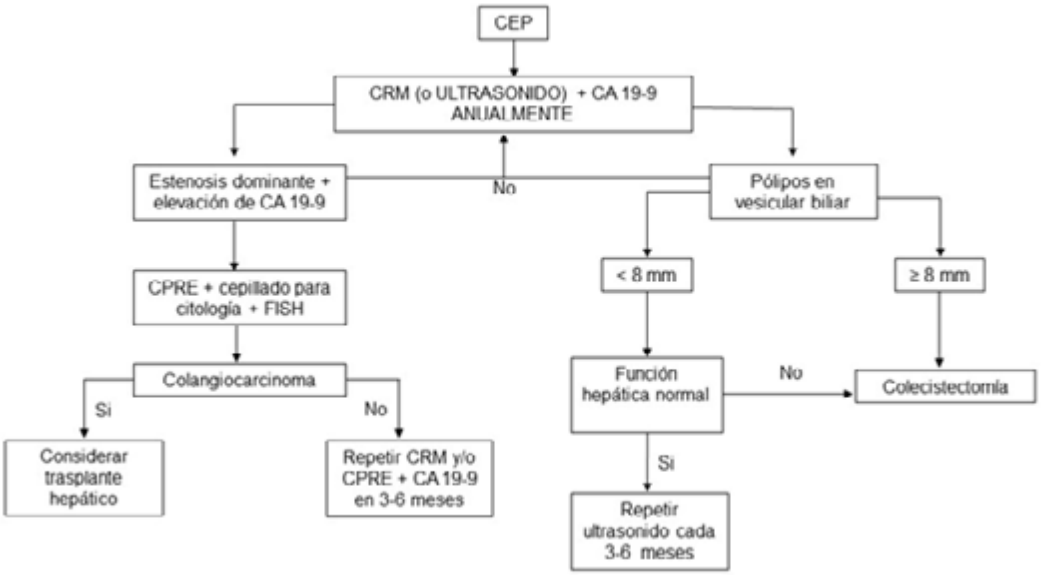
RIESGO DE CÁNCER EN LA CEP

Los pacientes con CEP tienen un riesgo mayor que la población general de padecer colangiocarcinoma, cáncer de vesícula, cáncer colorrectal y carcinoma hepatocelular.[3,15]

Desde el diagnóstico inicial, estos pacientes tienen 15% de riesgo de desarrollar colangiocarcinoma en el curso de sus vidas. La mitad de estas malignidades son detectadas en el transcurso del primer año de diagnóstico de CEP, y el resto ocurre a una tasa de 0.5-1.5% al año. Luego de 10 años de ser diagnosticado, aproximadamente 7-10% de los pacientes con CEP ha desarrollado colangiocarcinoma. Los factores de riesgo asociados con esta malignidad incluyen: edad avanzada al momento del diagnóstico, sexo masculino, consumo de alcohol o cigarrillo, presencia de EII, varices esofágicas, y proctocolectomía.[3] Por eso, los pacientes con CEP requieren seguimiento frecuente y tamizaje para detección temprana de colangiocarcinoma, incluyendo imagen anual, idealmente con CRM o ultrasonido transabdominal, junto con niveles de CA19-9 (figura 1).[15] La elevación del CA19-9 más la visualización de una masa intrahepática maligna con fase venosa tardía, tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de colangiocarcinoma.[3,6,11,15] Sin embargo, muchos pacientes solo presentan una estenosis dominante o niveles elevados de CA19-9 sin una masa, y requieren diagnóstico histológico obtenido por CPRE. El manejo del colangiocarcinoma va más allá del objetivo de este capítulo, pero aquellos diagnosticados con esta malignidad deben ser referidos a un oncólogo y a un cirujano biliar en un centro que realice trasplantes hepáticos. Si las biopsias y cepillados son negativos, se sugiere repetir la CRM o CPRE, además de los niveles de CA19-9, en 3-6 meses.[3]

El cáncer vesicular es también más frecuente en los pacientes con CEP, cuyo riesgo de desarrollar esta neoplasia durante sus vidas es de 1.5%. Las imágenes de tamizaje con ultrasonido transabdominal o CRM obtenidas anualmente para colangiocarcinoma, pueden ser también usadas para el tamizaje de esta malignidad.

FIGURA 1. *Estrategias de tamizaje sugeridas en los pacientes con CEP para la detección temprana de colangiocarcinoma y cáncer vesicular.*



Adaptado de referencia 15.

Ante la presencia de pólipos de más de 8 mm de diámetro, se recomienda proceder con colecistectomía laparoscópica. Si los pólipos son menores a 8 mm y las enzimas hepáticas son normales, se aconseja repetir imágenes en 3-6 meses.[3,15]

El cáncer colorrectal en los pacientes con CEP y EII es 10 veces más frecuente que en la población general y 4 veces más frecuente que en aquellos con EII sin CEP.37 El riesgo es mayor dentro de los dos primeros años de diagnóstico de CEP. Por ende, la recomendación es realizar una colonoscopía de alta resolución, cromoendoscopía convencional y biopsias aleatorias anualmente a los pacientes con CEP y EII.[13] Aquellos con cáncer colorrectal deben ser referidos a un cirujano para la realización de una colectomía. Los pacientes con displasia de bajo o alto grado pueden beneficiarse de la resección endoscópica submucosa. Si hay presencia de displasia indefinida, se puede repetir la colonoscopia en 6 meses.[3]

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz para los pacientes con CEP avanzada.[3] Algunas de las indicaciones más frecuentes son: falla hepática progresiva, hipertensión portal refractaria a tratamiento, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma perihiliar de <3 cm en estadios tempranos, prurito refractario y colangitis bacteriana recurrente.[3,11,38] Se han visto buenos resultados tanto con trasplantes hepáticos de donante vivo como cadavérico, con una sobrevida de 85% a un año y 72% a los 5 años.[1] Sin embargo, la enfermedad recurre luego de 10 años en 20-25% de los pacientes trasplantados por CEP. Hasta el día de hoy no existe tratamiento que

prevenga la recurrencia de la enfermedad en los sujetos trasplantados.[4]

CONCLUSIÓN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad biliar crónica que altera la calidad de vida de los pacientes, aumenta su riesgo de padecer cáncer y cirrosis, y disminuye su tiempo de sobrevida. La enfermedad está claramente asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y se presenta más en varones en la cuarta década de vida. El diagnóstico se hace generalmente sin pruebas invasivas, sobre la base de un cuadro clínico compatible e imágenes típicas en la colangiorresonancia. El manejo de la enfermedad es multidisciplinario e incluye hepatólogos, endoscopistas avanzados, radiólogos diagnósticos e intervencionistas, patólogos, cirujanos biliares y cirujanos de trasplante. No existe un tratamiento definitivo que detenga la progresión de la enfermedad, pero los métodos de tamizaje para colangiocarcinoma, cáncer vesicular y cáncer colorrectal ayudan a la detección temprana de neoplasias, lo que puede incrementar la sobrevida de estos pacientes. La mayoría de estos pacientes requieren CPRE para el manejo endoscópico de las estenosis dominantes y, eventualmente, trasplantes hepáticos para atenuar las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada y aumentar su sobrevida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 2016;375:1161-70.

2. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol 2012;56:1181-8.

3. Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:898-907.

4. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastroenterology 2013;145:521-36.

5. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, et al. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: a review of the phenotype and associated specific features. Gut Liver 2018;12:17-29.

6. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis, Part 2: Cancer risk, prevention, and surveillance. Gastroenterol Hepatol (NY) 2018;14:427-32.

7. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis, Part 1: Epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, and treatment. Gastroenterol Hepatol (NY) 2018;14:293-304.

8. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol 2017;67:1298-323.

9. Gupta A, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: etiopathogenesis and clinical

management. Front Biosci 2012;4:1683-705.

10. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). PLoS One 2014;9:e112877.

11. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2018;391:2547-559.

12. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2010;51:660-78.

13. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019;68:1356-78.

14. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. Hepatology 2017;66:1675-88.

15. Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. AGA Clinical practice update on surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis: Expert review. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2416-22.

16. Pares A. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis and treatment. Gastroenterol Hepatol 2011;34:41-52.

17. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:800-3 e2.

18. Tanaka A. IgG4-Related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Gut Liver 2019;13:300-7.

19. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706-15.

20. Culver EL, Chapman RW. IgG4-related hepatobiliary disease: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:601-12.

21. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646-59; quiz 660.

22. Kryczka W, Grieb P. Clinical pharmacology of ursodeoxycholic acid (UDCA). Postepy Hig Med Dosw 1994;48:53-68.

23. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med 1997;336:691-5.

24. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129:1464-72.

25. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2011;106:1638-45.

26. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50:808-14.

27. Lemoinne S, Pares A, Reig A, et al. Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018;42:521-8.

28. Shah A, Crawford D, Burger D, et al. Effects of antibiotic therapy in primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Semin Liver Dis 2019;39:432-41.

29. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot clinical Trial. Am J Gastroenterol 2019;114:1071-9.

30. Peng X, Luo X, Hou JY, et al. Immunosuppressive agents for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis 2017;35:478-85.

31. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49:588-608.

32. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2015;81:168-76.

33. Kaura K, Sawas T, Bazerbachi F, et al. Cholangioscopy biopsies improve detection of cholangiocarcinoma when combined with cytology and FISH, but not in patients with PSC. Dig Dis Sci 2020;65(5):1471-8.

34. Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:1139-51.

35. Singhi AD, Nikiforova MN, Chennat J, et al. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection and management of patients with malignant bile duct strictures. Gut 2020;69:52-61.

36. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-9 e5.

37. Guerra I, Bujanda L, Castro J, et al. Clinical characteristics, associated malignancies and management of primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease patients: a multicentre retrospective cohort study. J Crohns Colitis 2019;13:1492-500.

38. Zamora-Valdes D, Heimbach JK. Liver transplant for cholangiocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2018;47:267-80.

Colestasis inducida por medicamentos

DANIELA CHIODI ▲, ADRIANA SÁNCHEZ ▲, NELIA HERNÁNDEZ ▲

CASO CLÍNICO

Ana, de 73 años, tiene una macroglobulinemia de Waldenström diagnosticada hace varios años; estaba asintomática y no recibía tratamiento específico. Fue internada para estudio de prurito, ictericia y coluria de 4 semanas de evolución. No presenta fiebre ni dolor abdominal. Algunos meses antes de la instalación de los síntomas había iniciado tratamiento para la depresión con 50 mg de Sertralina diarios, medicación que no recibe durante el internamiento. No consume alcohol ni otros fármacos/hierbas. Al examen físico se destaca la ictericia y una hepatoesplenomegalia. Los hallazgos de laboratorio fueron los siguientes: bilirrubina total 15 mg/dL, bilirrubina directa 12 mg/dL, fosfatasa alcalina 7219 U/L (normal: <306), gammaglutamil transferasa 1616 UI/L (normal: <60), AST 184 UI/L (normal:<40), ALT 76 UI/L (normal: <45), albúmina 3.2 g/dL, proteínas totales 6.1 g/dL, hemoglobina 8.4 g/dL, hematocrito 25%, leucocitos 8300/mm3, plaquetas 396 mil/mm3, tasa de protrombina 107%; HBsAg, anti-HBc, anti-VHC, IgM anti-VHA no reactivos. Los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales resultaron negativos. La ecografía abdominal informó un bazo de 162 mm de diámetro máximo y la colangiografía endoscópica retrógrada no demostró obstrucción ni lesiones de la vía biliar. El estudio histológico del hígado reveló una arquitectura conservada, colestasis canalicular y pigmento biliar en el citoplasma de los hepatocitos, sin elementos inflamatorios ni daño ductal; e incremento de elementos celulares linfoides en los espacios porta, integrados por elementos celulares de talla pequeña a media con núcleos algo excéntricos, pequeños nucléolos y cromatina periférica. La inmunomarcación confirmó el compromiso hepático de su enfermedad hematológica y, con ese diagnóstico, la paciente fue derivada al servicio de hematología.

En ausencia de tratamiento específico para la enfermedad hematológica y sin retomar la ingesta de Sertralina, la sintomatología retrocede y la evolución de los hepatogramas (véase la figura 1) evidenció el descenso de los valores hasta 2-3 veces el valor normal. Sin embargo, varios meses después, a los 20 días de reinstalar el tratamiento con 50 mg diarios de Sertralina, la paciente

vuelve a la consulta por ictericia, coluria y prurito de una semana de evolución. Sus exámenes de laboratorio presentan bilirrubina total 6.8 mg/dL, bilirrubina directa 4.9 mg/dL, fosfatasa alcalina 3327 U/L (normal: <306), gamma glutamil transferasa 143 UI/L (normal: <60), AST 106 UI/L (normal: <40), ALT 88 UI/L (normal: <45), albúmina 3.2 g/dL y proteínas totales 6.1 g/dL. La ecografía no mostraba dilatación de la vía biliar y la serología viral fue nuevamente negativa. La figura 2 muestra la evolución tras la suspensión del fármaco.

FIGURA 1. *Valores del hepatograma al momento de la internación y su posterior evolución sin tratamiento específico (días).*

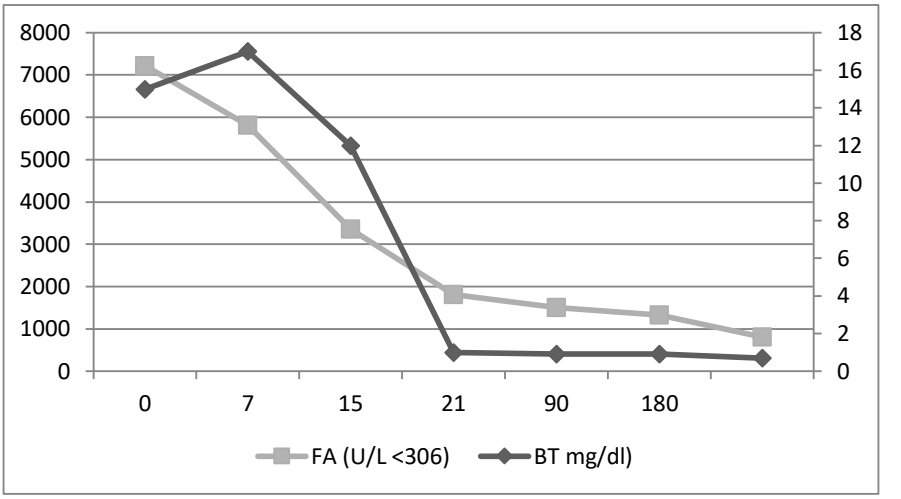
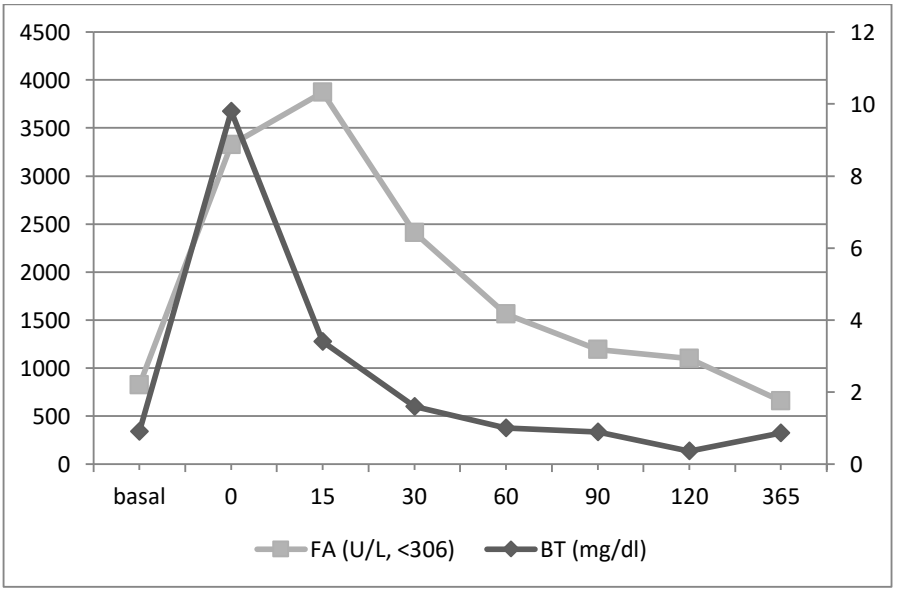


FIGURA 2. *Valores del hepatograma antes de los síntomas (basal), al momento de la consulta (0) y luego de la suspensión del medicamento sospechoso (días).*



INTRODUCCIÓN

La injuria hepática idiosincrática inducida por drogas (DILI por sus siglas en inglés), caracterizada por una considerable heterogeneidad en su presentación, evolución y gravedad, representa un gran desafío diagnóstico. Tiene la capacidad de mimetizar cualquier patrón de presentación de enfermedad hepática conocido: puede tener un perfil hepatocelular, un perfil mixto o un perfil colestásico, como es el caso que se describe. En ocasiones se presenta como un tumor hepático (p. ej. ante el consumo de anabólicos), una hipertensión portal no cirrótica (p. ej. con el uso de Oxaliplatino) o incluso puede determinar una cirrosis (p. ej. con el uso crónico de la Nitrofurantoína).

La latencia, definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de la alteración hepática, puede ser de pocos días o de varios meses (un ejemplo de esto es la Atorvastatina). Agregando un poco más de heterogeneidad, la manifestación puede surgir varios días o semanas luego de haber suspendido el fármaco; el mejor ejemplo de ello es la lesión hepática inducida por el ácido clavulánico. Con independencia del patrón de presentación, puede haber o no ictericia. La evolución luego de suspendido el fármaco sospechoso es en general hacia la mejora (hecho que ayuda en el diagnóstico), pero en plazos variables y con menor frecuencia aparecen formas crónicas que progresan independientemente de la suspensión y que conducen al planteamiento de diagnósticos diferenciales. Ante la ausencia de marcadores específicos de hepatotoxicidad, la sospecha clínica, la cuidadosa exclusión de otras causas, la mejoría de las alteraciones con el retiro del fármaco sospechoso (dechallenge) y la reaparición de la reacción con la reexposición involuntaria o inadvertida (rechallenge), son las herramientas de que se dispone para la confirmación diagnóstica.

PATRÓN COLESTÁSICO Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN DILI

La forma de presentación colestásica se define desde el punto de vista bioquímico como una relación del valor sobre el normal de ALT / valor sobre el normal de FA inferior a 2 (ALT del paciente / Valor normal de ALT dividido entre FA del paciente / Valor normal de FA <2). En el caso de nuestra paciente, el cálculo de esta relación sería (76/45) / (7219/306), cuyo resultado es 0,07 (tabla 1). La colestasis por DILI no tiene diferencia alguna con la presentación colestásica de cualquier otra enfermedad hepática. Puede ser con o sin ictericia, al igual que con o sin prurito. Es poco frecuente el dolor intenso o la fiebre, pero estos síntomas pueden aparecer; también es infrecuente el rash (manifestación clínica de hipersensibilidad), pero su presencia, a diferencia de los anteriores, es un elemento a favor de la etiología tóxica. En el hemograma pueden aparecer otras manifestaciones de hipersensibilidad como linfopenia o eosinofilia, que también colaboran en el diagnóstico de toxicidad.

El grupo etario, el sexo, las enfermedades asociadas y la presentación clínica y serológica serán los que guíen el algoritmo diagnóstico para determinar la responsabilidad del fármaco. La hepatotoxicidad idiosincrática es un diagnóstico de exclusión y, como es de esperar, en las formas colestásicas la

TABLA 1. *Resumen de las principales características del caso clínico.*

Medicación	Sertralina
Patrón	Colestásico
Severidad	+3 (DILI+ictericia+hospitalización)
Latencia	>90 días
Recuperación	180-365 días
CIOMS/RUCAM	5 (posible)

Fuente: Elaboración propia.

primera hipótesis es el compromiso mecánico de la vía biliar por patología benigna o maligna, según el contexto clínico. Las potenciales causas de colestasis son variadas e incluyen, además de la toxicidad, la patología periampular, enfermedades de la vía biliar, enfermedades autoinmunes, infiltración hepática por enfermedades malignas y, aunque más raramente, las infecciones virales, entre otras. Así, la imagenología cobra especial relevancia en esta forma de presentación y es frecuente que cuando los valores son tan elevados y puramente de colestasis, la valoración por ecografía abdominal no sea suficiente para descartar el compromiso de la vía biliar y se recurra a otros métodos de imagen como la tomografía, la resonancia o incluso la colangiorresonancia.

El diagnóstico es más difícil y puede verse retrasado en los pacientes con compromiso hepático previo de otra etiología. En estos casos, luego de contar con los exámenes serológicos y las técnicas de imagen, debería plantearse si el compromiso hepático de la enfermedad sistémica es la causa de la alteración que se está investigando, y la biopsia hepática es la herramienta con mayor rentabilidad. El caso que se describe es un buen ejemplo de ello, pues la paciente tiene una enfermedad hematológica diagnosticada previamente y con potencial de afectación hepática. La biopsia confirmó la presencia del compromiso hepático por su enfermedad de fondo y esto sirvió de argumento para considerarla como la causa de la colestasis.

La macroglobulinemia de Waldenström es una gammapatía monoclonal maligna que representa el 1-3% de las gammapatías. En nuestra paciente, el diagnóstico estaba basado en la presencia de anemia, un componente monoclonal de tipo IgM, elevación de LDH y ß2 microglobulina, e infiltración de la médula ósea. La infiltración hepática fue confirmada por los hallazgos histológicos y la inmunohistoquímica característica. Aunque la infiltración hepática por el linfoma puede verse en 15% de los casos (más frecuente en los linfomas no Hodgkin), no suele acompañarse de manifestaciones clínicas severas. Los hallazgos más frecuentes son el aumento leve a moderado de la fosfatasa alcalina y la hepatomegalia. En los pacientes con enfermedad de Waldenström se

ha descrito lesiones como infiltración blástica masiva, amiloidosis, depósitos de cadenas ligeras, peliosis e hiperplasia nodular regenerativa.

Aun cuando la enfermedad hematológica de la paciente de nuestro caso clínico estaba presente en el hígado, debería haber surgido la duda sobre si solo esta presencia explicaba tan severas alteraciones.

IMPORTANCIA DE LA EVOLUCIÓN TRAS LA SUSPENSIÓN Y LA RECAÍDA ANTE LA REEXPOSICIÓN

La evolución favorable de las alteraciones sin tratamiento específico de la enfermedad hematológica alejaba la hipótesis de la responsabilidad de la infiltración linfomatosa en la colestasis, al menos en su totalidad. La reinstalación de los síntomas e iguales alteraciones con la reintroducción de la Sertralina fue clave para la sospecha de hepatotoxicidad por este fármaco.
La adjudicación de la colestasis al fármaco es casi indiscutible cuando se comprueba la reaparición de las alteraciones con su reintroducción. Esta conducta puede desencadenar una enfermedad más grave que la inicial y se incurriría en iatrogenia. En la práctica clínica, la reexposición al fármaco se produce en forma accidental y las probabilidades de asociación causa-efecto son mayores cuando no se hizo el diagnóstico en el primer episodio. Esta eventualidad queda ejemplificada en este caso, donde la colestasis se atribuyó erróneamente a la enfermedad hematológica de base y, como consecuencia, no se contraindicó el uso de la medicación responsable de los síntomas y alteraciones bioquímicas.

EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD EN DILI

La severidad puede ir de leve (elevación transitoria y asintomática) a fatal (muerte o requerimiento de trasplante) según los valores de bilirrubina, INR, necesidad de hospitalización, desarrollo de ascitis, encefalopatía o falla de otro órgano (tabla 2).
En el caso que describimos (tabla 1), la severidad fue moderada/severa en el primer episodio (+3) (un punto por DILI, un punto por bilirrubina >2,5, un

TABLA 2. *Parámetros utilizados para el cálculo del puntaje de severidad.*

	Leve (+1)	Moderada (+2)	Moderada/severa (+3)	Severa (+4)	Fatal (+5)
Bilirrubina total >2,5	-	-/+	+	+	
INR >1,5	-	-/+	-/+	+	
Hospitalización	-	-	+	+	
Ascitis, encefalopatía	-	-	-	+	
Falla otro órgano	-	-	-	+	
Muerte/Trasplante	-	-	-	-	+

Nota: Recuérdese que el solo hecho de tener DILI aporta un punto.
Fuente: Tabla de elaboración propia.

punto por hospitalización) y moderada (+2) en el segundo episodio (un punto por DILI, un punto por bilirrubina >2,5). En los años 60, Hyman J. Zimmerman observó que la elevación de bilirrubina en un caso con patrón de presentación hepatocelular indicaba una reacción grave, con alta tasa de mortalidad. Esta observación, conocida como Ley de Hy, no aplica para los casos colestásicos.

EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD (ESCALA DE CIOMS-RUCAM)

Las escalas de atribución de la causalidad tienen como objetivo la estimación semicuantitativa de la probabilidad de que el agente farmacológico sospechoso sea el responsable de la lesión hepática que se está estudiando. La que utilizan actualmente los principales registros de hepatotoxicidad es la escala de RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), desarrollada en 1989 en una reunión de expertos supervisada por el CIOMS (Council for International Organizations of Medical Scientists) en París. Es un sistema de puntuación con 7 ítems y a cada uno de ellos se le adjudica un puntaje. El valor obtenido de la suma de todos estos se traslada a una categoría de sospecha: improbable (menor a 3 puntos), posible (3-5 puntos), probable (6-8 puntos) y altamente probable (más de 8 puntos).

La tabla 3 detalla los ítems comprendidos en esta escala y los puntajes que se deberían adjudicar según la situación. En el caso de nuestra paciente, el resultado total es 5, lo que lo cataloga como posible hepatotoxicidad por Sertralina (tabla 1). La presencia de una enfermedad de base con compromiso hepático y la inferioridad de los valores del hepatograma en la segunda comparados con la primera exposición, disminuyen el resultado final.

RECUPERACIÓN POSTERIOR AL EPISODIO: DEFINICIÓN DE CRONICIDAD

La persistencia de las alteraciones una vez suspendido el fármaco es rara. La edad avanzada, la diabetes, el sexo femenino, la severidad de la presentación, el uso de estatinas y la hipertensión son algunos de los factores de mayor riesgo descritos para el desarrollo de cronicidad. En general, se acepta que la prolongación de las alteraciones más allá de los 6 meses estaría definiendo un caso de cronicidad, pero esta definición sigue siendo controversial y aún no se ha consensuado cuál debería ser el punto de corte. El registro español de hepatotoxicidad observó que el 92% de los casos recupera el perfil hepático normal (o basal) al año.

Una minoría de los pacientes con colestasis por DILI puede desarrollar una ductopenia progresiva que mantiene la colestasis, requiere la biopsia hepática para su diagnóstico y tiene un pronóstico desfavorable. Esta situación, conocida como síndrome de los conductillos biliares evanescentes (vanishing bile duct syndrome en inglés) o ductopenia se caracteriza por una destrucción progresiva de más del 50% de los ductos biliares intrahepáticos. Se observa en 0.5% de los casos, puede ser grave y generar una cirrosis. Se piensa que este síndrome puede estar vinculado al reconocimiento del epitelio biliar como antígeno por

TABLA 3. *Puntuación en la escala de CIOMS-RUCAM para los casos de colestasis o mixtos y su aplicación en el caso clínico.*

		Perfil colestásico/mixto	Caso clínico
1. Latencia	5-90 días del tratamiento inicial o 1-90 días en repetición	+2	+2
	<5 o >90 días en el inicial o >90 días en la repetición	+1	
	<30 días desde la suspensión	+1	
2. Evolución	Disminuye >50% en 180 días	+2	+2
	Disminuye <50% en 180 días	+1	
	Persistencia/incremento o no información	0	
3. Factores de riesgo	Embarazo o alcoholismo	+1	
	Edad >55 años	+1	+1
4. Tratamiento concomitante	Drogas con compatibilidad o sugestivas	-1	
	Drogas conocidas como hepatotóxicas o sugestivas	-2	
	Drogas con reexposición positiva o test validado	-3	
5. Causas alternativas	Descartadas todas las causas primarias y secundarias	+2	
	Descartadas las causas primarias	+1	+1
	4 o 5 causas primarias descartadas	0	
	Menos de 4 causas descartadas	-2	
	Alta probabilidad de que no sea farmacológico	-3	
6. Información previa del fármaco	Información en la ficha técnica del fármaco	+2	
	Casos publicados	+1	+1
7. Reexposición	Positiva (dobla la FA o BT solo con el fármaco)	+3	
	Compatible (dobla la FA o BT con el mismo tratamiento)	+1	
	Negativa (elevación de FA o BT menor que en la primera administración)	-2	-2
Resultado	(0 a 14)		5 (posible)

Causas primarias: VHA, VHB, VHC, obstrucción, hepatitis alcohólica, hipotensión reciente.
Causas secundarias: CMV, EB, herpes, otra patología subyacente.
Fuente: Tabla de elaboración propia.

parte de las células T, determinando una infiltración del epitelio de los ductos, apoptosis y citotoxicidad. Se ha descrito en DILI por Amoxicilina/ Clavulanato, Carbamazepina, Meropenem, Flucloxacilina y Azitromicina, entre otros.

TRATAMIENTO

No hay una terapia específica para los casos de DILI idiosincrática. La única recomendación válida es la suspensión inmediata del fármaco o hierba sospechosa y evitar la reexposición. Existen algunos reportes de casos de DILI colestásico con hiperbilirrubinemia tratados con ácido ursodeoxicólico. El mecanismo de acción no está aclarado, postulándose que podría tener un efecto protector de los hepatocitos a través de la estimulación de la eliminación biliar. Su administración probablemente no modifique el pronóstico, pero puede contribuir a la mejoría de la bioquímica y fundamentalmente del prurito. La falta de evidencia limita recomendar formalmente su uso en todos los casos de colestasis.

TOXICIDAD HEPÁTICA POR SERTRALINA

El uso cada vez más frecuente de fármacos antidepresivos aumenta las posibilidades de observar reacciones farmacológicas adversas, aun cuando se trate de medicación con un alto perfil de seguridad como la Sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina aprobado como tratamiento de primera línea para la depresión desde 1991. En la hoja de información del producto se describe un 0.8% de elevación asintomática de las aminotransferasas en los primeros dos meses de tratamiento. Según datos obtenidos a partir del sistema de farmacovigilancia español, la incidencia de hepatotoxicidad estimada para dicho fármaco es de 1.28 por cada 100,000 pacientes/año.

Los casos publicados de toxicidad hepática vinculados a la ingesta de Sertralina son escasos. La información al respecto se resume en la tabla 4, donde se destaca una latencia de 2 semanas a 6 meses, con perfil colestásico, hepatocelular y mixto. Un ejemplo más de la idiosincrasia de la hepatotoxicidad.

TABLA 4. *Resumen de reportes publicados de hepatotoxicidad por Sertralina.*

Publicación (autor, año)	Edad, sexo	Latencia (meses)	Dosis (mg/día)	Reexposición	Presentación	Evolución (meses)
Hautekeete, 1998	44, F	1	50	No	Mixto	Normalización
Verrico, 2000		5			HC	
Fartoux-Heymann, 2001	54, M	0.5	100	No	HC	Fatal
Galan, 2001	57, F	2	100	No	Col	Normalización
Persky, 2003	23, F	ND	ND	Si	ND	Normalización
Collado, 2008	47, M	1	50	No	HC	Normalización
Tabak, 2009	17, M	6	25	No	HC	Normalización
Conrad, 2015	15, M	6	75	No	Col	Normal, 4 m

F, femenino; M, masculino; ND, no figura el dato; HC, hepatocelular; Col, colestásico.
Fuente: Elaboración propia.

CONCLUSIÓN

Se describió un caso de hepatitis colestásica tóxica por Sertralina que fue erróneamente adjudicada al compromiso hepático de una enfermedad hematológica y, como consecuencia, se volvió a exponer a la paciente a la medicación, reiterándose la hepatitis colestásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carvajal García Pando A, García del Pozo J, Sánchez A, et al. Hepatotoxicy associated with the new antidepressants. J Clin Psychiatry 2002;63(2):135-7.

2. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol 2019. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014

3. Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P, Patakiouta F, Christodoulou K, Pilpilidis I et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxycillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(3):365-8.

4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/

5. Tabak F, Gunduz F, Tahan V, et al. Sertraline hepatotoxicity: report of a case and review of the literature. Dig Dis Sci 2009;54:1589-91.

6. Zimmerman HJ. Clinical and laboratory manifestations of hepatotoxicity. Ann NY Acad Sci 1963;104:954-87.

Hepatitis inducida por medicamentos

FERNANDO BESSONE ▲, ANTONELA FERRARI ▲

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años que se encuentra cursando puerperio inmediato y está en tratamiento por tuberculosis pulmonar con Isonizida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, comienza con un cuadro de náuseas, vómitos, astenia, hiporexia e ictericia tres semanas después de iniciar los fármacos.

El examen físico revela a una paciente adelgazada (43 kg), con evidencias de desnutrición. Se constata además ictericia cutáneo-mucosa sin prurito. Abdomen blando, depresible e indoloro sin visceromegalias, como tampoco matidez abdominal desplazable a la percusión. No se encuentra edemas en los miembros inferiores ni estigmas cutáneos de hepatopatía crónica. Neurológicamente, la paciente está atenta, lúcida y sin evidencias de flapping.

Los exámenes de laboratorio muestran aumento de la bilirrubina y enzimas hepáticas con un valor elevado a predominio de citólisis (ALT/AST), acompañado de un descenso marcado de la tasa de protrombina (tabla 1). La ecografía abdominal confirmó solo una esteatosis leve.

TABLA 1. *Exámenes auxiliares.*

Bioquímica / (Valores referenciales)	**Marcadores virales e inmunológicos**
GB: 11,900 mm^3 (5000-10,000 mm^3)	HBsAg: negativo
Plaquetas: 770,000	VHC: negativo
ALT: 621 UI/L (≤41)	VIH: negativo
AST: 906 UI/L (≤38)	VHA IgM: negativo
FAL: 247 UI/L (≤240)	CMV: negativo
GGT: 151 UI/L (≤50)	VEB: negativo
BT/BD: 2.39/2.06 mg/dL (1.2/0.2 mg/dL)	VHS I y II: negativo Parvovirus: negativo
Tasa de protrombina 44% (70-100%) Factor V: 38%	ANA y AML: negativo Anti-LC1, SLA, GP 210, SP 100 negativos
Albúmina 2.7 mg/dL	LKM y P-ANCA negativos

Ante la sospecha de toxicidad hepática secundaria al tratamiento antibacilar se decidió suspender todos los fármacos consumidos por la paciente.

INTRODUCCIÓN

La injuria hepática inducida por drogas (DILI por sus siglas en inglés) se define como una lesión hepática secundaria a la exposición de un fármaco o un agente tóxico no farmacológico, y está asociada a diferentes niveles de disfunción orgánica. Además de las drogas tradicionales, este tipo de daño puede ser producido también por pequeñas moléculas químicas, agentes biológicos, hierbas (HILI) y suplementos dietéticos.

Tradicionalmente, y de acuerdo con su mecanismo de acción, el DILI se clasifica como intrínseco o idiosincrásico. Este último, a su vez, se subclasifica en metabólico e inmunológico (figura 1).

La injuria hepática generalmente se detecta cuando hay alteración en las pruebas bioquímicas hepáticas, que incluyen alanino-amino-transferasa (ALT), aspartato-amino-transferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total (BT). Con el objetivo de proporcionar un criterio unificado para el diagnóstico de DILI, un grupo internacional de expertos reunidos en el año 2011 propuso una nueva definición para el daño hepático

FIGURA 1. *Clasificación y características del DILI.*

inducido por medicamentos: (i) elevación de ALT ≥5 ULN; (ii) elevación de FA ≥2 ULN (particularmente con elevaciones acompañantes en concentraciones de gammaglutamiltransferasa (GGT) y en ausencia de patología ósea conocida que esté impulsando el aumento en el nivel de FA; o (iii) ALT ≥3 ULN y subida simultánea de la concentración de bilirrubina total superior a 2 ULN.

El patrón hepatocelular se define como una relación entre ALT/FA mayor o igual a 5 o una ALT superior a 5 veces el límite superior al normal (LSN). La lesión hepática se denomina colestática cuando hay un aumento de 2 veces o más en la FA sola o cuando la relación de la actividad sérica de ALT/FA es 2 o menos. Cuando la relación de la actividad sérica de ALT/FA se encuentra entre 2 y 5, se denomina mixta.

Se debe tener en cuenta que frente a la exposición a algunos compuestos, un aumento menor a 5 veces el LSN de las aminotransferasas es habitualmente interpretado como un fenómeno adaptativo. Esta situación de laboratorio suele ser reversible a corto plazo y no debe ser interpretada como DILI a pesar de que el paciente continúe consumiendo el fármaco. Un ejemplo paradigmático de este evento es la hipertransaminasemia que ocurre luego de la administración de estatinas, donde un aumento de ALT/AST suele ser un fenómeno común y transitorio de adaptación que no requiere la suspensión del fármaco. Del mismo modo, un incremento aislado en los niveles de bilirrubina total tampoco debe ser interpretado como DILI y puede ser explicado por diferentes alteraciones en la conjugación de este pigmento, como ocurre en la sepsis (predominio de bilirrubina directa), o bien secundaria al síndrome de Gilbert (predominio de bilirrubina indirecta). Una situación similar ocurre frente al aumento aislado de GGT, el cual tampoco califica para ser enmarcado en el diagnóstico de hepatotoxicidad.

Como ocurre en la evaluación de otras hepatopatías, la valoración de la función hepática debe incluir la titulación de los niveles de albúmina y los parámetros de coagulación, basados fundamentalmente en la determinación de la actividad de la protrombina y el estado del factor V.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la existencia de herramientas muy útiles para el estudio epidemiológico del DILI, como son los registros para el estudio de la hepatotoxicidad, todavía continúa siendo muy difícil cuantificar la real incidencia de la toxicidad hepática inducida por drogas en la población general. Hay algunos pocos estudios metodológicamente muy bien diseñados que mostraron resultados interesantes en el Reino Unido y Suecia, donde se estimó una incidencia de 2-3/100,000 personas/año en la población general. Sin embargo, estudios prospectivos realizados en Francia e Islandia observaron una incidencia algo mayor, que osciló entre 13.9-19.1 / 100,000 personas/año.

En la base de datos de trasplantes de hígado de los EE. UU. (United Network for Organ Sharing [UNOS]), desde 1990 a 2002 el DILI representó el 15% de los transplantes de hígado indicados debido a una hepatitis fulminante inducida por fármacos. El Paracetamol solo o en combinación con otra droga representó el 49% de los casos.

En el grupo sin Paracetamol, las drogas más frecuentemente implicadas fueron Isoniazida, (17,5%), Propiltiouracilo (9,5%), Difenilhidantoina y el ácido valproico (7,3%).

A pesar de que en Latinoamérica no existen estudios de población basados en un diseño prospectivo, tenemos datos muy interesantes sobre los fármacos que con más frecuencia se asocian a DILI en varios países de nuestro continente. El Registro Latinoamericano de Hepatotoxicidad (LATINDILI), nacido en el 2011 como una iniciativa de la Universidad de Málaga, cuenta hoy con más de 300 casos reclutados, en los que la Amoxicilina-Clavulánico y los esquemas antibacilares se encuentran dentro de los 5 agentes más hepatotóxicos. Estos compuestos también lideran la lista de fármacos más frecuentemente asociados a DILI en el Registro DILIN de EE. UU. y en el Registro Español de Hepatotoxicidad (tabla 2).

El Registro Español de Hepatotoxicidad, con base en la ciudad de Málaga, fue un proyecto pionero dentro de la conformación de estos consorcios. Fue establecido en 1994 y ha estudiado a los pacientes asociados a DILI durante los últimos 25 años. Describió sus primeros 460 casos de hepatotoxicidad en el 2005, donde 49% de estos correspondió a mujeres, 71% presentó ictericia y 51% requirió hospitalización. Los antimicrobianos también estuvieron en

TABLA 2. *Los 10 fármacos más frecuentes asociados a DILI en tres registros internacionales.*

Drogas	**Registro Español de Hepatotoxicidad (n=867)**	**Registro DILIN EE.UU. (n=899)**	**LATINDILI (n=311)**
Amoxicilina-Clavulánico	20%	10%	13.2%
Nitrofurantoina	0.2%	5.3%	6%
Diclofenaco	2%	4.7%	5.7%
Isoniazida RIF + INH + PIZ	3%	3.4%	4%
Hierbas o suplementos dietéticos	6%	16%	10%
Nimesulida	1%	1.3%	4%
Ibuprofeno	3%	-	3%
Acetato de ciproterona	0.3%	0.1%	3%
Carbamazepina	1%	-	2.5%
Alfa metildopa	-	0.4%	2%

INH, Isoniazida; PIZ, Pirazinamida; RIF, Rifampicina.

la lista de culpables frecuentes. Durante el seguimiento, el 7% falleció o requirió trasplante de hígado.

FACTORES DE RIESGO

Hoy se sostiene que el DILI idiosincrásico se debe a la interacción de varios factores que detallamos a continuación.

1. Factores de riesgo dependientes del huesped

Genéticos

El DILI idiosincrásico es infrecuente y depende principalmente de la susceptibilidad genética.

La introducción de la tecnología de matriz de polimorfismos de nucleótido único (SNP) cambió el enfoque de los estudios genéticos del DILI desde aquellos que tomaban un gen candidato convencional hasta llegar a los estudios actuales que se basan en la ampliación de genoma (GWAS). Sorprendentemente, aún no se ha reproducido en los estudios de GWAS ninguno de los anteriores alelos de riesgo genético identificados en los genes metabolizadores de fármacos. Sin embargo, existen variantes de ese riesgo genético que se identificaron en todo el genoma, y su replicación fue confirmada con polimorfismos en la región del antígeno leucocitario humano (HLA), incluyendo HLADQB1*06:02 para Amoxicilina-Clavulanato, HLA-B*57:01 para Flucloxacilina, HLA-DRB1*15:01 para Lumiracoxib, y HLA-DRB1*07:01 para la hepatotoxicidad inducida por Lapatinib y Ximelagatran.

Edad

El envejecimiento causa cambios farmacocinéticos relacionados con la disminución de la función renal, la masa funcionante hepática, el flujo sanguíneo y el metabolismo hepático mediado por citocromos. Además, la reducción de la masa corporal y el adelgazamiento propios de la edad pueden afectar el volumen de distribución de un fármaco. El 46% de la cohorte estudiada en el Registro Español de Hepatotoxicidad mostró una edad ≥60 años, mientras que únicamente el 16,6% de los pacientes incluidos en el grupo DILIN de EE. UU. tenían más de 65 años. A pesar de estos datos antagónicos, existen fuertes evidencias que indican que el DILI es más frecuente en las personas mayores de 60 años.

Sexo

Se cree que las mujeres toman más medicamentos que los hombres, situación que podría aumentar el riesgo de DILI y las interacciones droga-droga que conducirían a un aumento del nivel plasmático de algunos de sus compuestos o de sus metabolitos. Sin embargo, hasta el momento el sexo no parece representar un factor de riesgo predisponente para el DILI.

Raza

Se han observado diferencias étnicas en las tasas de incidencia de DILI, al menos en EE. UU. Sin embargo, estos resultados en parte podrían deberse a las variaciones existentes en los seguros de salud y estar relacionados con los medicamentos comercializados con receta entre las diferentes etnias. La raza como factor de riesgo de DILI también podría ser

una medida indirecta de las variaciones genéticas subyacentes.

Recientes metaanálisis de estudios de casos y controles realizados en poblaciones étnicamente diferentes analizando la hepatotoxicidad anti-TBC, demostraron variaciones genéticas entre las distintas etnias cuando se estudiaron los genes metabolizadores de los agentes antibacilares NAT2, CYP2E1, GSTM1 y GSTT1.

Factores ambientales

Las condiciones ambientales probablemente influyen en la susceptibilidad individual frente al DILI, pero las pruebas de que se dispone actualmente son limitadas. El consumo crónico de alcohol proporciona un punto extra en la escala de evaluación de causalidad del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) como factor de riesgo de DILI. Por otra parte , la malnutrición puede provocar un aumento en los niveles plasmáticos de los medicamentos debido a su menor eliminación y unión a proteínas, situación que en teoría puede potenciar el riesgo de desarrollo de DILI. Hasta la fecha, la desnutrición solo se ha implicado como un factor de riesgo de hepatotoxicidad en el tratamiento antibacilar.

Enfermedades hepáticas subyacentes

Las coinfecciones virales de la hepatitis B y C parecen aumentar el riesgo de hepatotoxicidad causada por los tratamientos antituberculosos y por la terapia antirretroviral en los pacientes con VIH. Debido a que las coinfecciones virales suelen estar asociadas a terapias farmacológicas adicionales, puede ser difícil implicar a un fármaco determinado o simplemente a la condición subyacente en la causalidad del DILI. La presencia de cirrosis hepática demostró ser un factor que aumenta el riesgo de toxicidad hepática por drogas antituberculosas y Metotrexato.

2. Factores de riesgo asociados al fármaco

Dosis y lipofilia

Si bien el DILI idiosincrásico se produce con dosis terapéuticas, actualmente se acepta que debe superarse una dosis umbral para iniciar el daño celular. Un ejemplo claro de este evento es el DILI asociado a Diclofenaco, en que se demostró que dosis mayores a 100 mg inducen toxicidad hepática con más frecuencia que dosis inferiores.

La lipofilia, a menudo medida como LogP, es una propiedad de la droga que afecta la captación del fármaco y su metabolismo. Una mayor lipofilia podría facilitar la absorción de la droga en los hepatocitos y el subsiguiente metabolismo hepático, situación que podría dar lugar a un aumento en la cantidad de metabolitos reactivos y, en consecuencia, incrementar el riesgo de DILI.

Riesgo mitocondrial

Hoy conocemos mucho más sobre el papel que juegan las mitocondrias en la hepatotoxicidad. Su rol es crucial como proveedoras de energía celular, pudiendo de esta forma explicar su protagonismo en la patogénesis del DILI. Experimentalmente se ha demostrado que los compuestos que inducen toxicidad mitocondrial están

involucrados en la génesis del DILI. También existen evidencias de que algunas drogas pueden dañar procesos mitocondriales específicos, como ocurre con el Diclofenaco (disrupción de la membrana), Tacrina (mtADN), ácido valproico (respiración), Tamoxifeno y Aspirina (β-oxidación).

Inhibición del transporte hepatobiliar

La inhibición de la bomba de exportación de sales biliares del transportador de efluentes hepáticos (BSEP) conduce a la acumulación de sales biliares tóxicas en los hepatocitos, lo que podría provocar injuria celular. En consecuencia, las drogas que muestran efectos inhibidores de la BSEP in vitro pueden tener potencial hepatotóxico, situación que proporciona un fundamento válido para probar la actividad de la BSEP durante su desarrollo.

CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DE LA INJURIA HEPATOCELULAR

La lesión de tipo hepatocelular puede presentarse de diferentes formas, con características clínicas y pronósticas distintivas que el médico debe diferenciar tempranamente.

Hepatitis aguda

Representa el 90% de la hepatotoxicidad y su cuadro clínico suele ser similar al observado en la hepatitis aguda viral, caracterizado por un marcado aumento de las transaminasas. El 10% de los casos presenta ictericia y riesgo potencial de evolucionar a falla hepática, muerte o necesidad de trasplante. En general, se observa una correlación entre el grado de necrosis y la gravedad clínica de la enfermedad. Esta situación puede manejarse con estrecho monitoreo de la tasa de protrombina y la caída del factor V.

La lesión histológica observada con mayor frecuencia en el DILI es la necrosis focal, asociada a una leve inflamación portal que imita a una hepatitis viral en la mayoría de sus características. También existe degeneración celular asociada a linfocitosis sinusoidal y una marcada activación de las células de Kupffer. Este cuadro suele resolverse en pocas semanas luego de la suspensión del agente hepatotóxico.

Falla hepática aguda

La falla hepática aguda, también llamada hepatitis fulminante inducida por DILI idiosincrásico, representa el 8% en Argentina y el 11% en EE. UU. Entre los fármacos más frecuentemente reportados en América Latina se encuentran los tuberculostáticos, Ciproterona, Flutamida y Nimesulida. Este cuadro representa el peor escenario de la hepatotoxicidad debido a la alta probabilidad de muerte. Por lo tanto, su reconocimiento temprano es sumamente crítico y suele impactar en la sobrevida del paciente.

A fines de la década de los 60, Hyman Zimmerman observó que la combinación de un patrón hepatocelular e ictericia estaba asociada a una tasa de mortalidad mayor al 10% por insuficiencia hepática. Esta observación se denominó Ley de Hy (Hy's law) y continúa siendo útil en la valoración clínica de la severidad. Con el objetivo de mejorar su capacidad de predicción, el Registro Español de Hepatotoxicidad, utilizando también datos del LATINDILI, describió un nuevo

algoritmo de la Ley de Hy (Ley de nRHy) que utiliza bilirrubina total mayor a 2 x ULN y un patrón hepatocelular definido como un nuevo valor de razón de 5 o mayor. Esta puntuación tuvo una mejor precisión predictiva de la evolución, a pesar de haber mostrado una sensibilidad similar al 90% cuando se la comparó con la Ley de Hy convencional. Sin embargo, mostró una especificidad significativamente superior (63% frente a 43%).

Hepatitis autoinmune

Este es un tipo de DILI idiosincrásico que puede presentarse de forma aguda o crónica y se caracteriza por tener características de autoinmunidad. Puede observarse asociado a autoanticuerpos, entre ellos anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (AML), con o sin aumento de las gammaglobulinas. Existen también evidencias de haplotipos específicos de antígeno leucocitario humano (HLA) asociados a diferentes tipos de fármacos que inducen autoinmunidad hepática.

El DILI que induce una hepatitis autoinmune (HAI) suele presentarse de formas diversas y puede imitar con frecuencia la presentación clínica de la HAI clásica. No existe consenso sobre cómo definir las diferentes presentaciones del DILI autoinmune. Sin embargo, en revisiones realizadas por expertos se les ha clasificado en: 1) HAI clásica previa, que incluye a aquellos pacientes que desarrollan el DILI ante la introducción de un nuevo fármaco; 2) HAI inducida por un fármaco en pacientes que presentan predisposición genética y desarrollan hepatitis con características bioquímicas de autoinmunidad pero autolimitada espontáneamente; y por último, 3) DILI inmunemediado, que incluye a aquellos pacientes con clínica, alteraciones del laboratorio (autoanticuerpos) e histología indistinguible de la HAI clásica, pero que necesitan tratamiento con corticoides para resolver el cuadro. Característicamente y para poder definir este último grupo como HAI inducida por DILI, el paciente no debe recaer tras la suspensión del tratamiento esteroideo.

Las drogas mayoritariamente comunicadas con capacidad de inducir una HAI incluyen: Minociclina, Nitrofurantoína, Hidralazina, Metildopa, estatinas, Fenofibrato, Interferón alfa y beta, Infliximab, Etanercept, sumadas a las nuevas drogas biológicas para enfermedades autoinmunes y aquellas llamadas check point, utilizadas en oncología.

El mecanismo de este tipo de DILI es complejo y aún no ha sido totalmente definido, a pesar de que se reconoce como disparadores iniciales a la formación de neoantígenos, alteraciones en la regulación inflamatoria a nivel de los linfocitos T y alteraciones genéticas en diferentes haplotipos, las cuales aún se encuentran en estudio.

La HAI inducida por drogas suele ser más frecuente en las mujeres, a una edad de presentación y latencia variables determinadas por el tipo de fármaco con potencialidad para generar este tipo de reacciones hepatotóxicas. Un ejemplo clásico suele la enfermedad hepática que ocurre en una mujer de mayor edad inducida por Nitrofurantoína, indicada para infecciones urinarias a repetición.

Hepatitis mixta

Cuando la relación de la actividad sérica de ALT /FA se encuentra entre 2 y 5, el daño se denomina mixto. Este cuadro suele ser indistinguible del que desarrolla la hepatitis viral colestática y, en ocasiones, difícil de distinguir de una obstrucción biliar aguda debido a que puede presentarse clínicamente con dolor en el abdomen superior y fiebre. Este tipo de hepatotoxicidad es uno de los más frecuentes en la práctica clínica y está relacionado con una larga lista de fármacos. El Diclofenaco y la Nimesulida son dos ejemplos clásicos de este patrón, en el cual los signos y síntomas de inicio (ictericia, dolor abdominal y prurito) aparecen frecuentemente entre los 30 y 60 días de comenzada la ingesta del fármaco. La Nimesulida, además, puede inducir a cuadros severos que evolucionan a insuficiencia hepática. A nivel histológico se observa una combinación de necrosis hepatocelular asociada a colestasis hepato-canalicular, así como también balonización celular y necrosis focal. La inflamación suele ser de grado variable y la tríada portal frecuentemente presenta un infiltrado inflamatorio mixto, unido a una llamativa cantidad de eosinófilos. Los pequeños conductos biliares interlobulares muestran comúnmente anomalías nucleares e infiltración linfocítica. Este cuadro que comienza con un importante compromiso de necrosis hepatocelular, puede transformarse en marcadamente colestático si existe injuria ductal con progresión a ductopenia.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

Ante la falta de marcadores específicos de la enfermedad, la hepatotoxicidad debe considerarse siempre como una opción diagnóstica cuando una elevación de las enzimas hepáticas no puede explicarse por ninguna otra enfermedad hepática. Los médicos siempre deben ser muy suspicaces y desconfiados, incluso pensar en la potencial culpabilidad de agentes que no tienen descripciones de hepatotoxicidad bien establecida en la literatura.

El potencial hepatotóxico de los fármacos puede ser categorizado según el número de comunicaciones que tenga el compuesto en la literatura.

Cuando se presenta, los síntomas del DILI suelen ser inespecíficos y similares a los desencadenados por un gran número de enfermedades sistémicas y del tracto gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos y astenia). Sin embargo, el desarrollo de una erupción cutánea asociada a ictericia puede conducir rápidamente al diagnóstico de una enfermedad hepática. La presentación hepatocelular pura no suele ir acompañada de rash, mientras que con frecuencia acompaña a patrones de lesión mixta y colestásica.

La aparición de rash, fiebre y eosinofilia de corta latencia sugiere una reacción de hipersensibilidad. En raras ocasiones el paciente puede desarrollar un síndrome grave, caracterizado por serositis, eosinofilia, supresión de la médula ósea y afectación multiorgánica, como ocurre en el síndrome sistémico DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Simptoms). Además, la presencia de altos niveles de bilirrubina, ascitis y encefalopatía sugieren un curso grave de la enfermedad que suele conducir al trasplante hepático, a una hepatitis fulminante o a la muerte. Los agentes antiepilépticos (Fenitoína,

Ácido valproico), los antibióticos (Ketoconazol, Nitrofurantoína) y algunos suplementos herbarios y dietéticos (HDS) se vinculan frecuentemente con formas severas de enfermedad.

La toxicidad hepática se desarrolla generalmente dentro de los tres primeros meses de tratamiento, pero con algunos agentes (p. ej. Amoxicilina-Clavulánico) el daño hepático puede sobrevenir apenas 48 horas después de comenzada la ingesta y tan rápido como 24 horas luego de la reexposición. Con frecuencia, el cuadro aparece varios días o semanas después de la finalización del tratamiento. A esta última situación clínica se le conoce con el nombre de "comienzo tardío o retardado del DILI". En la otra punta del espectro están los agentes que provocan DILI luego de un largo periodo de latencia (mayor a 6 meses), como ocurre con la Ciproterona.

Determinaciones de laboratorio

Aunque no es específica de DILI, la titulación en plasma de ALT/AST, FA y BT sigue siendo la base fundamental para detectar y clasificar el daño hepático inducido por fármacos.

No obstante, el aumento de las enzimas hepáticas siempre debe ser interpretado con cautela. La ALT sérica, aún más específica del hígado que la AST, también puede elevarse en otras condiciones de daño no hepático, particularmente en las lesiones musculares (rabdomiolisis), las que igualmente pueden ser inducidas por drogas. Un aumento desproporcionado de la AST con respecto a los niveles de ALT debería motivar la realización de otras pruebas como la creatina fosfocinasa (CPK) y la aldolasa como ayuda obligada para distinguir entre estas dos situaciones clínicas. Sin embargo, un aumento de la ALT sérica es altamente sensible para sugerir lesión hepatocelular. Valores elevados de la razón internacional normalizada (RIN) y niveles descendidos en la tasa de protrombina y factor V sugieren una insuficiencia hepática en curso y deben dar lugar a la inmediata derivación del paciente a una unidad de hígado con capacidad para realizar trasplante hepático.

Escalas de causalidad

La utilización de métodos para la evaluación de la causalidad puede sumar herramientas al proceso diagnóstico del DILI. Estas escalas diagnósticas traducen la sospecha clínica en una puntuación cuantitativa y proporcionan un marco de mayor exactitud en los casos de sospecha de reacciones adversas hepáticas. La escala CIOMS (también denominada Método de Evaluación de Causalidad Roussel Uclaf (RUCAM) es hoy en día la escala de evaluación de causalidad DILI más utilizada. A pesar de que se trata de una lista de verificación que pone de relieve las características importantes para un diagnóstico de hepatotoxicidad, la escala CIOMS/RUCAM también puede presentar limitaciones. Entre ellas figuran la ausencia de instrucciones claras para responder a algunas de las preguntas que plantea la escala, una capacidad de diagnóstico deficiente cuando estamos frente a varios medicamentos con la misma relación temporal y una selección arbitraria de importantes criterios de validación. Este último punto se refiere a los intervalos de tiempo de inicio y progresión, el punto de corte de la edad

y los factores de riesgo pertinentes. Además, la puntuación de la CIOMS/ RUCAM depende de la cantidad de datos que proporcione un completo interrogatorio del paciente. Por lo tanto, si bien las escalas clínicas pueden ser útiles como instrumentos de diagnóstico y permiten traducir la sospecha clínica a una puntuación cuantitativa, aún no han demostrado la capacidad necesaria para sustituir al juicio clínico.

Biopsia hepática

En general, el diagnóstico del DILI no requiere una biopsia de hígado, pero en ocasiones puede ser útil para confirmar la sospecha clínica de hepatotoxicidad, además de excluir otras causas de enfermedad hepática previa. El grupo DILIN (EE.UU.) ha clasificado los hallazgos histológicos de 249 pacientes consecutivos en 6 categorías principales, a saber: hepatitis aguda, hepatitis crónica, colestasis aguda, colestasis crónica, necrosis zonal y hepatitis colestásica.

TABLA 3. *Indicaciones de biopsia hepática en el DILI hepatocelular agudo y crónico.*

• Persistente elevación de enzimas de citólisis mayor a un año
• Sospecha de hepatitis autoimmune con o sin falla hepática fulminante (FHF)
• Sospecha de esteatohepatitis inducida por fármacos
• Aumento de enzimas hepáticas intratratamiento con Metotrexato
• Sospecha de enfermedad hepática crónica previa
• Toxicidad vascular (hipertensión portal no cirrótica)

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 3 presenta las indicaciones actuales de la biopsia hepática en el compromiso hepatocelular y mixto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Teniendo en cuenta la falta de herramientas sólidas para el diagnóstico del DILI, los clínicos deben ser conscientes de las causas frecuentes de la enfermedad hepática que necesitan ser descartadas antes de establecer el diagnóstico de hepatotoxicidad.

Presentación hepatocelular aguda o mixta

Las lesiones hepáticas agudas que han de tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial incluyen hepatitis viral, hepatitis autoinmune, hepatitis isquémica, síndrome de Budd-Chiari y enfermedad de Wilson.

La hepatitis C aguda puede ser difícil de diagnosticar debido a la negatividad de los anticuerpos en la fase inicial de la enfermedad. En realidad, la hepatitis C aguda fue mal diagnosticada como DILI en el 1,3% de los casos en un estudio liderado por Chalasani et al. Este trabajo resultó

en la recomendación de que la hepatitis C aguda debe ser excluida usando ARN del VHC en los pacientes en los que se sospecha DILI.

Otra causa bien conocida de lesión hepatocelular que puede ser enmascarada como DILI es la hepatitis E (VHE). La presentación aguda como hepatitis mixta o colestásica puede ser a veces indistinguible de la hepatitis inducida por fármacos. Algunos trabajos actuales indican que el VHE es la causa más importante de enfemedad hepática a descartar antes de pensar en DILI.

La presentación aguda de la hepatitis autoinmune debe también ser considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes con hepatotoxicidad y daño hepatocelular. La serología obligada en estos casos debe incluir la titulación de inmunoglobulina G, el anticuerpo anticore, el anticuerpo antinuclear (ANA) y el anticuerpo antimusculo liso (AML). La biopsia de hígado debe ser considerada solo en casos seleccionados y asociados a la ausencia de anticuerpos circulantes y bajos niveles de IgG con gammaglobulina dentro de los parámetros normales.

La ceruloplasmina debe ser solicitada rutinariamente en los pacientes jóvenes cuando existe sospecha clínica de DILI. Si observamos títulos bajos que sugieren enfermedad de Wilson, se deben hacer pruebas de cobre en orina y un estudio oftalmológico buscando anillos de Kayser-Fleischer, particularmente en los pacientes menores de 40 años. Un examen físico completo asociado a un interrogatorio detallado pueden detectar la presencia de trastornos hepáticos alternativos (hepatitis alcohólica) o comorbilidades (insuficiencia cardiaca).

DILI agudo con evolución a la cronicidad

La cronicidad en el DILI es un tema que ha cobrado gran actualidad debido al incremento de comunicaciones en la literatura que relacionan nuevos y viejos compuestos con la aparición de hepatitis autoinmunes disparadas por fármacos. Nitrofurantoína, Minociclina, anti-TNF, nuevas drogas oncológicas (check point) y algunos agentes biológicos utilizados en varias enfermedades del tejido conectivo son ejemplos muy claros de esta asociación.

En contraste con el punto de corte clásico utilizado para definir el DILI crónico, que tomaba 6 meses de persistencia en los niveles elevados de enzimas hepáticas, un estudio reciente observó que un alto porcentaje de los casos resolvieron su cuadro hepático pasados los 6 meses de seguimiento y, muchos de ellos, apenas poco tiempo antes de finalizar el año, situación que indica claramente que el DILI crónico debe ser definido como resolución de laboratorio antes del año.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatotoxicidad de tipo hepatocelular idiosincrásica es en gran medida solo de apoyo y sostén. La sospecha y la interrupción inmediata de todas las drogas que el paciente viene consumiendo es crucial para prevenir mayores daños. Los pacientes ictéricos con injuria hepatocelular aguda probablemente necesiten ser remitidos al hospital debido al mayor riesgo de progresión a una insuficiencia hepática.

Un ensayo aleatorio informó sobre el beneficio de la N-acetilcisteína en la

insuficiencia hepática aguda de etiología variada, incluyendo el DILI idiosincrásico. Este agente mostró algunos beneficios cuando fue indicado en un estudio a pacientes con hepatitis fulminante que presentaron grados I y II de coma hepático.

El tratamiento con corticosteroides se utiliza empíricamente y tiene su principal indicación en sujetos con características de hipersensibilidad. Desafortunadamente, la terapia esteroidea no mejora la sobrevida general o espontánea del paciente sin trasplante hepático ni de aquellos portadores de insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos. Contrariamente, puede aumentar la tasa de complicaciones infecciosas postrasplante hepático.

PRONÓSTICO

El resultado final del DILI es benigno y asociado a una recuperación completa en la mayoría de los casos. Sin embargo, un 5-10% no sobrevive o requiere trasplante de hígado. La tasa de mortalidad es aún más elevada en el patrón hepatocelular y cuando el paciente desarrolló ictericia. Los altos niveles de bilirrubina, el sexo femenino, un marcado aumento de la AST y una relación AST/ALT >1,5, también predicen un peor pronóstico. La evaluación inicial del DILI hepatocelular también debería incluir parámetros de coagulación que determinen una razón internacional normalizada (INR), tasa de protrombina y dosaje plasmático del factor V. Los valores elevados de INR sugieren una progresiva evolución a insuficiencia hepática y deben encender la alarma de los médicos para indicar una inminente derivación del paciente a una unidad de trasplante de hígado. La Ley de Hy, una combinación de bilirrubina elevada (≥2,5 mg/dL) y ALT (>3 veces ULN), se utiliza a menudo para predecir la aparición de DILI grave y el riesgo de mortalidad en los ensayos clínicos. La Ley de nRHy recientemente propuesta (bilirrubina ≥2.5 mg/dL, y ALT/ULN ÷ Alk P/ ULN >5) ha demostrado predecir mejor la mortalidad que la Hy tradicional tanto en las primeras 26 semanas luego del inicio del DILI como también hasta 2 años después cuando la hepatotoxicidad fue la causa principal o contribuyente.

PERSPECTIVAS DE FUTURO: NUEVOS BIOMARCADORES

La falta de marcadores biológicos específicos en el DILI da lugar a un subdiagnóstico y, por consiguiente, a un riesgo de reexposición a la droga o de continuación del tratamiento. De hecho, muchos casos de daño hepático agudo e incluso de insuficiencia hepática aguda (25-40%) continúan sin diagnóstico etiológico.

Existe pues una necesidad insatisfecha de identificar biomarcadores en DILI que sean sensibles y específicos para un correcto diagnóstico y pronóstico, no solo para ser utilizados en el manejo del DILI sino también en la práctica clínica, contribuyendo al desarrollo de nuevos fármacos.

Hasta la fecha se han propuesto y evaluado varios candidatos a biomarcadores en ratones experimentales luego de una sobredosis de Paracetamol, y también en pacientes idiosincrásicos con DILI, lo que proporciona una visión general fisiopatológica de la cinética de esta metodología. Entre los más frecuentes figuran aquellos solubles en suero, los microARN, los similares a los hepatocitos (MH) derivados de monocitos, los exosomas y los perfiles metabolómicos.

Todos estos biomarcadores son prometedores y proporcionan información para el diseño de futuros estudios. El gran desafío pendiente es diferenciar el DILI de la lesión hepática por otras causas y predecir el resultado. Se están llevando a cabo estudios colaborativos internacionales en esta área y quizá en un futuro cercano nos beneficiaremos con biomarcadores de gran precisión como herramientas diagnósticas y pronósticas de hepatotoxicidad.

EVOLUCIÓN DE NUESTRA PACIENTE

Luego de la primera semana de internamiento, en que la paciente recibió un esquema de hiperalimentación oral, sus síntomas mejoraron y los valores del laboratorio hepático disminuyeron en forma progresiva. Luego de 20 días de estar internada y con valores de laboratorio hepático dentro de parámetros normales, se decidió reiniciar el tratamiento antibacilar de manera escalonada, como recomiendan varias guías internacionales. Se comenzó con Etambutol, luego Isoniazida, posteriormente Rifampicina y, por último, Pirazinamida. La paciente no repitió la hepatotoxicidad con esta reincorporación gradual de la terapia, lo que refuerza el concepto de que la desnutrición es un factor de riesgo bien documentado en tratamientos que utilizan esquemas antibacilares.

Características de la injuria inducida por esquemas antituberculosos

El tratamiento de primera línea y más efectivo de la tuberculosis consiste en la asociación de Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol o Estreptomicina. Si bien los eventos adversos no suelen ser habituales, la toxicidad hepática descrita con los tres primeros fármacos de este esquema suele ser frecuente y ocasionalmente grave, con riesgo de evolucionar a fallo hepático fulminante. La incidencia del DILI inducido por estos compuestos que informa la literatura es variable y oscila entre el 2 y el 28%. Puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, pero habitualmente se muestra clínicamente dentro de los dos primeros meses de iniciada la terapia. Entre los factores de riesgo más estudiados se menciona: edad avanzada, sexo femenino, desnutrición, infección por VIH y enfermedad hepática preexistente. De ahí la importancia de realizar una exhaustiva valoración de estos factores de riesgo antes de indicar los fármacos. Del mismo modo, una vez iniciado el tratamiento se recomienda, particularmente en aquellos pacientes con factores de riesgo, la monitorización periódica del laboratorio hepático con el objetivo de detectar en forma precoz cualquier cambio en la bioquímica hepática. Se debe tener en cuenta que alrededor del 20% de los pacientes desarrolla una elevación transitoria y asintomática de transaminasas —considerada como un mecanismo adaptativo— que suele resolverse espontáneamente.

Ante la sospecha de DILI asociado a una terapia antibacilar, debe suspenderse el tratamiento hasta que las pruebas de función hepática se hayan normalizado. Debido a la alta efectividad y bajo costo de estos fármacos en el mercado, es aconsejable reintroducir el mismo esquema inicial, teniendo presente que entre el 11-24% de los pacientes puede desarrollar un segundo episodio de toxicidad hepática. A pesar de que algunas sociedades

proponen la reintroducción del esquema completo de drogas antituberculosas, la metodología más consensuada es la secuencial, comenzando con Rifampicina, para luego reintroducir la Isoniazida entre el tercero y el séptimo día de tratamiento, dejando finalmente la Pirazinamida para el decimoquinto día. El control de laboratorio debe ser semanal y ante el desarrollo de síntomas o alteraciones hepáticas bioquímicas, se debe suspender la última droga introducida. Es muy importante considerar que tanto el momento de la reintroducción de las drogas como el tipo de esquema utilizado deben adecuarse a cada caso en particular, prestando atención a los factores de riesgo que impactaron en el episodio inicial del DILI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. Liver Int 2015;35:1801-8.

2. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther 2011;89(6):806-15.

3. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. Hum Exp Toxicol 2014;33:928-39.

4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005;129:512-21.

5. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, Lopez-Ortega S, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. World J Gastroenterol 2007;13(3):329-4.

6. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? World J Gastroenterol. 2010;16(45):5651-61.

7. Bessone F. Predicting fatalities in serious idiosyncratic drug-induced liver injury - a matter of choosing the best Hy's law. Transl Gastroenterol Hepatol 2017;2(12):112.

8. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. Aliment Pharmacol Ther 2018;48(9):892-913.

9. Bessone F, Hernández N, Lucena MI, Andrade RJ. The Latin American DILI Registry Experience: a successful ongoing collaborative strategic initiative; Latin Dili Network Latindilin and Spanish Dili Registry. Int J Mol Sci 2016;17(3):313.

10. Bessone F, Hernandez N, Mendizabal M, Sanchez A, Paraná R, Arrese M, et al. When the creation of a consortium provides useful answers: experience of The Latin American DILI Network (LATINDILIN). Clin Liver Dis 2019;13(2):51-7.

11. Bessone F, Hernández N, Sánchez A, di Pace M, et al. A comparative analysis of the Spanish and Latin-American prospective drug-induced liver

injury (DILI) networks. Hepatology 2015;62,504A.

12. Bessone F, Lucena MI, Roma MG, Stephens C, Medina-Cáliz I, Frider B, et al. Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroid-responsive hepatitis: report of 22 cases. Liver Int 2016;36(2):302.

13. Bessone F, Robles-Diaz M, Hernandez N, Medina-Caliz I, Lucena MI, Andrade RJ. Assessment of serious acute and chronic idiosyncratic drug-induced liver injury in clinical practice. Semin Liver Dis 2019;39(3):381-94.

14. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2013;144(7):1419-25.

15. Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. Hepatology 2016;63(2):590-603.

16. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e47769.

17. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. Gastroenterology 2015;148(7):1340-52.

18. Chalasani N, Hayashi P, Bonkovsky HL, Navarro V, et al. Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;109(7):950-66.

19. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. Hepatology 2013;58:388-96.

20. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. J Hepatol 2015;63:503-14.

21. Colaci CS, Mendizabal M, Bessone F. Idiosyncratic drug-induced acute liver failure: a challenging and distressing scenario. Curr Drug Saf 2019;14(2):94-101.

22. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet 2009;41(7): 816-9.

23. Dara L, Zhang-Xu L, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. Liver Int 2016;36:158-65.

24. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. Gastroenterology 2011;141:1665-72.

25. 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(1):71-80.

26. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R. et al. Drug induced liver injury in a Swedish university hospital out-patient hepatology clinic. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(8):1187-95.

27. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol 2019;70(6):1222-61.

28. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ - Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. J Hepatol 2011;55:683-91.

29. Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, Tillmann HL, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. Hepatology 2017;66:1275-85.

30. Hernandez N, Pontet Y, Bessone F. Translating new knowledge on drug-induced liver injury into clinical practice. Frontline Gastroenterology 2019;0:1-8. doi:10.1136/flgastro-2018-101120.

31. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, et al. Steroid use in acute liver failure. Hepatology 2014;59:612-21.

32. Kim SH, Saide K, Farrell J, Faulkner L, et al. Characterization of amoxicillin- and clavulanic acid-specific T cells in patients with amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. Hepatology 2015;62:887-99.

33. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology 2014;59(2):661-70.

34. 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.

35. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. Toxicol Pathol 2005;33(1):155-64.

36. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology 2009;49(6):2001-9.

37. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. Gastroenterology 2011;141(1):338-47.

38. Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. J Hepatol 2016;6(3):532-42.

39. 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(7):719-29.

40. Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, Lee PH, et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. Toxicol Sci 2010;118(2):485-500.

41. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. Int J Mol Sci 2016;17(5):714.

42. Pessayre D, Fromenty B, Berson A, Robin MA, et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Metab Rev 2012;44:34-87.

43. Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, et al. Biomarkers in DILI: one more step forward. Front Pharmacol 2016;22;7:267.

44. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004;10(8):1018-23.

45. Sarges P, Steimberg JM, Lewis JH. Drug-induced liver injury: highlights from a review of the 2015 literature. Drug Saf 2016;39(9):801-21.

46. Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury –past, present, and future. Clin Pharmacol Ther 2012;92:332-9.

47. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology 2002;36: 451-5.

48. Strnad P, Zhou Q, Hanada S, Lazzeroni LC, et al. Keratin variants predispose to acute liver failure and adverse outcome: race and ethnic associations. Gastroenterology 2010;139:828-35.

49. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:192-202.

50. Watkins P. How to diagnose and exclude drug-induced liver injury. Dig Dis 2015;33:472-6.

51. Yu K, Geng X, Chen M, Zhang J, Wang B, Ilic K, et al. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury. Drug Metab Dispos 2014;42:744-50.

52. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. Alcohol Clin Exp Res 1986;10:3-15.

53. Zoubek ME, González-Jimenez A, Medina-Cáliz I, Robles-Díaz M, Hernandez N, Romero-Gómez M, et al. High Prevalence of Ibuprofen drug-induced liver injury in Spanish and Latin-American registries. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(2):292-4.

Enfermedad de Wilson

FRANCISCO JAVIER HEVIA-URRUTIA ▲, ALFREDO MORA-GUEVARA ▲,
FERNANDO BRENES PINO ▲

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente mujer de 15 años acude a urgencias con historia de 8 días de vómitos e ictericia. No consume drogas ni ha tenido contacto con productos sanguíneos o pacientes ictéricos. En el examen físico se encuentra hepatomegalia de 2 cm debajo del reborde costal derecho y esplenomegalia de 2 cm debajo del reborde costal izquierdo. A la segunda semana de ser internada comienza a mostrar desorientación, y a la octava, dificultad respiratoria con derrame pleural bilateral, ascitis, oliguria y candidiasis urinaria. Al día 58, la paciente delira, presenta sangrado digestivo alto y anuria, y muere. Los cultivos y la serología por los virus de las hepatitis A, B, C, E, así como los descartes de hepatitis autoinmune son negativos. El estudio familiar reveló que dos de las hermanas de la paciente son portadoras de la enfermedad de Wilson (EW). (Véase los resultados de los exámenes de laboratorio y patología en las tablas 1 y 2.)

Caso clínico 2

Paciente mujer de 15 años es ingresada al hospital por un cuadro de dolor abdominal difuso e ictericia de cuatro días de evolución. Cuatro meses antes, una de sus hermanas había muerto en el Hospital Nacional de Niños por un cuadro de falla hepática fulminante. Su abuelo había tenido cuatro episodios de ictericia. Al momento del ingreso estaba ictérica, con abdomen doloroso en forma difusa y hepatomegalia de 4 cm debajo del reborde costal derecho. Al día siguiente presentó temblor fino de extremidades y petequias. Se inicia tratamiento con D-Penicilamina pero al cuarto día presenta desorientación, ascitis y sangrado digestivo alto y vaginal. Al quinto día se torna oligúrica y comatosa, y fallece al sexto día. Los estudios para hepatitis virales fueron negativos. (Los resultados de los exámenes de laboratorio y patología se muestran en las tablas 1 y 2).

Análisis y comentarios

Se discuten dos casos de Wilson fulminante (WF). Ambos corresponden a la terminología actual de enfermedad hepática aguda sobre crónica (ACLD). Estos casos tienen un común denominador: una forma importante de presentación clínica

TABLA 1. *Clínica y laboratorio de los casos clínicos 1 y 2.*

Clínica y laboratorio	Caso 1	Caso 2
Evolución (días)	66	10
Fiebre (37.5 - 38.8)	Sí	Sí
Anillo Kayser-Fleischer	No buscado	Sí
Hematocrito (%)	15	21
Reticulocitos (%)	19	7
Leucocitos (mm^3)	34,000	36,000
Ceruloplasmina (mg/dL)	0	0
Cobre sérico (70-140 ug/dL)	68	451
Bilirrubina total/directa	45/30	66/51
SGTO/SGPT (U/L)	480/260	185/74
Fosfatasa alcalina (ULl)	13	75
Tiempo de protrombina (%)	10	0
Creatinina/nitrógeno ureico (mg/dL)	3.2/33	5.4/80

TABLA 2. *Histología la enfermedad de Wilson fulminante en los dos casos clínicos.*

Histología	Caso 1	Caso 2
Esteatosis microvesicular	++	+++
Necrosis submasiva	+++	++
Hepatitis crónica activa	++	+
Nódulos regenerativos	+	+

que la mayoría de veces puede confundirse con una hepatitis viral fulminante o no llegar al diagnóstico porque la enfermedad de WF se manifiesta usualmente en pacientes jóvenes (entre los 10 y 20 años) de género femenino sin ningún antecedente previo, las que suelen fallecer entre las 4 y 6 semanas si no son trasplantadas. Presentan leucocitosis, anemia hemolítica que ocurre en forma rápida cuando se inicia el cuadro clínico, ictericia severa, moderada elevación de transaminasas (típicamente menos de 500 U/L), muy poca elevación de la fosfatasa alcalina, tiempos de protrombina muy bajos, ceruloplasminas casi en 0, con elevación del cobre sérico en dos tercios de los casos. En la discusión destacamos que la elevación del cobre sérico ocurre solo en los casos de WF.

INTRODUCCIÓN

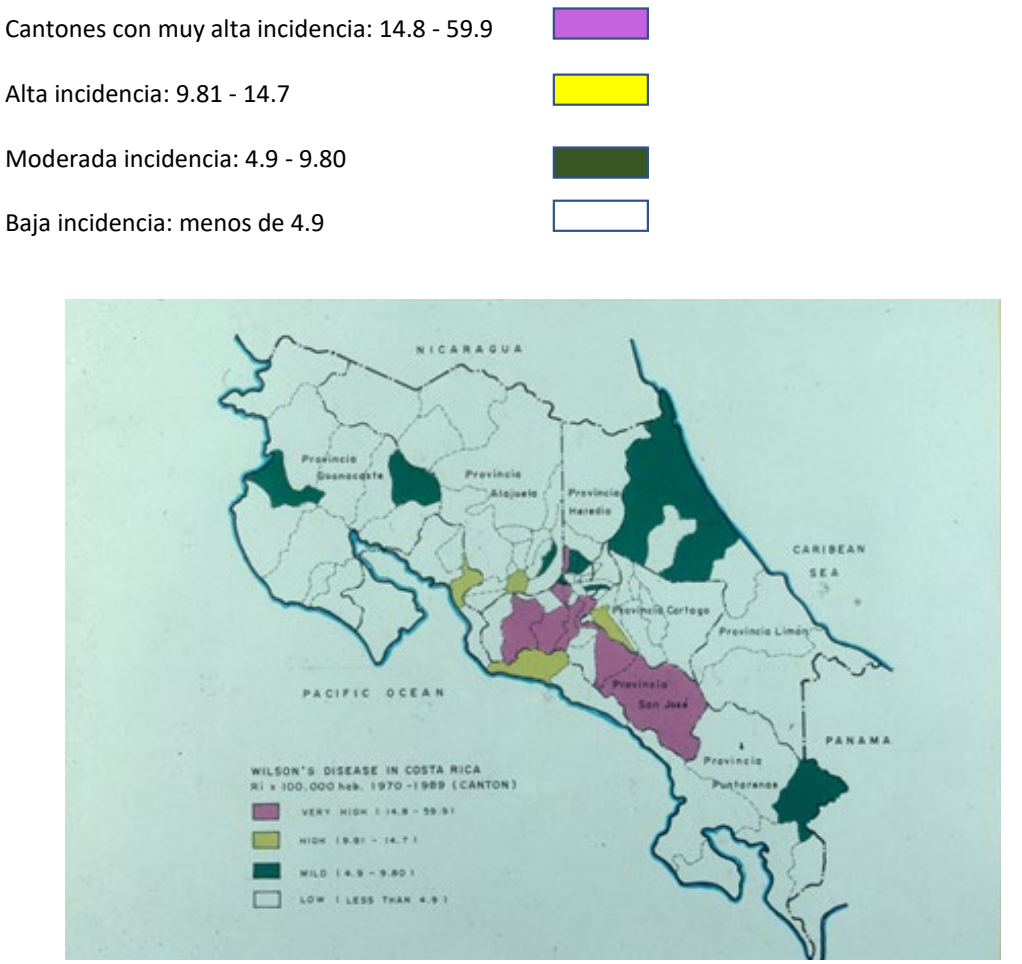
La enfermedad de Wilson fue descrita en 1912 por Samuel Alexander Kinnier Wilson en el Reino Unido en un paciente joven con síntomas neurológicos. Se le llamó inicialmente degeneración lenticular progresiva. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en el cromosoma 13q14 en la región de la proteína ATP7B. Reside en el aparato de Golgi de los hepatocitos, responsable de transportar el cobre de las proteínas chaperonas intracelulares

con el objetivo de excretar dicho metal por la bilis o bien unirse a la apoceruloplasmina para formar la ceruloplasmina funcional. La EW acumula cobre en los tejidos afectados —hígado, cerebro, sangre y córnea— porque no puede ser excretado desde el hígado hacia la bilis.

EPIDEMIOLOGÍA

Costa Rica reporta la incidencia más alta de EW en el mundo (ver figura 1), con valores promedio de 4.9/100,000 habitantes, existiendo algunas áreas de muy alta incidencia (hasta 40/100,000 habitantes). Otros países con valores importantes de EW son: Alemania 2.9/100,000 y Japón 3.3/100,000. En Latinoamérica, los países con mayor número de pacientes después de Costa Rica son: Cuba, Brasil y Colombia, siendo esporádicos o anecdóticos los casos en los demás países. La tasa mundial de incidencia es de 0.5/100,000.

FIGURA 1. *Epidemiología de la EW en Costa Rica.*



CLÍNICA

La EW se presenta como una enfermedad hepática, neurológica o mixta. Su manifestación es principalmente hepática en Costa Rica. En Europa Central y el Reino Unido se describe más bien un comportamiento neurológico. Aún no ha sido posible correlacionar las mutaciones genéticas con algún tipo de comportamiento clínico.

Manifestaciones clínicas hepáticas

Las formas clínicas hepáticas son variables, desde el paciente asintomático con elevación leve de las enzimas hepáticas, como una hepatitis aguda, hepatitis fulminante o como enfermedad hepática crónica, hasta cirrosis. La forma fulminante es de evolución fatal en casi el 100% de los casos y su único tratamiento es el trasplante hepático. En Costa Rica tenemos de 3 a 5 casos por año con esta forma clínica, donde se ha definido como una enfermedad hepática aguda sobre crónica (ACLD) que se manifiesta entre los 10 y 21 años de vida mayoritariamente en mujeres. Por lo general, en su primera manifestación clínica puede haber presencia de fiebre, rápida evolución con ictericia severa (BT mayor de 20 mg/dL), leucocitosis y anemia hemolítica. Lo anterior define clínicamente a una hepatitis mal llamada fulminante, que en forma rápida lleva a la anemia e ictericia severa principalmente por el comportamiento de hemólisis agregado a la colestasis intrahepática. Existe un índice ALT/AST >2:1 y un índice de fosfatasa alcalina / bilirrubina total <4 que ayudan a pensar que se trata de una enfermedad de WF. Los hallazgos histológicos principales de esta presentación son: esteatosis microvesicular, colestasis canalicular, niveles de cobre en el hígado mayores a 700 ug/g de peso seco y usualmente mayores de 1000 ug/g de peso seco hepático y, lo más importante, colapsa todo el sistema retículo endotelial.

Esta forma clínica es la más importante de todas las presentaciones de la EW, y mientras más temprano se diagnostique y trasplante al paciente, mejor será su sobrevida.

Las otras presentaciones hepáticas serían:

a. Asintomáticos con “transaminitis”, quienes usualmente presentan esteatosis al inicio de la enfermedad hepática, pudiéndose confundir con esteatohepatitis metabólica.

b. Clínica de hepatitis aguda con fiebre y elevación de transaminasas a valores menores de 500 UI/L. Usualmente el cuadro cede en forma espontánea y continúan por algunos años como pacientes normales.

c. Hepatopatía crónica (cirrosis) con alguna manifestación de descompensación, como ascitis, sangrado digestivo por hipertensión portal o encefalopatía. La forma de evolución clínica más frecuente es con esplenomegalia importante, hiperesplenismo y plaquetopenia. La presentación de sangrado por várices esofágicas o gástricas es poco frecuente por ser una hipertensión presinusoidal que es la parte principalmente afectada del parénquima hepático. Esta presentación crónica suele verse

en menores de 30 años, por eso establecimos un axioma para orientar el diagnóstico de EW: "Paciente con hepatopatía crónica menor de 30 años que no sea por alcohol, es EW en Costa Rica". No hemos reportado hepatocarcinoma como etapa evolutiva final en nuestros pacientes.

Manifestaciones clínicas neurológicas

Las formas clínicas neurológicas incluyen trastornos psicológicos y psiquiátricos, y problemas mayores como esquizofrenia, depresión psicótica y trastornos bipolares. La mayoría de los niños han mostrado problemas de conducta y aprendizaje en la escuela que les impiden continuar su educación. Las manifestaciones neurológicas específicas más importantes son de tres síndromes: distónicos, parkinsoniano y pseudoesclerótico. Es frecuente que los pacientes presenten manifestaciones combinadas como la disartria, movimientos involuntarios, distonías y trastornos de la marcha. La reversión de lo neurológico es muy poco probable, e incluso a veces empeora con el tratamiento, especialmente con D-Penicilamina, razón por la cual los pacientes suelen abandonarlo. Además, si los cambios neurológicos datan de varios meses y han producido limitaciones físicas, no mejoran con el trasplante hepático, por lo cual se ha reducido su indicación en este tipo de pacientes neurológicos avanzados. La rehabilitación inmediata, continua y extrema, junto con el tratamiento médico, ha demostrado la recuperación de las lesiones neurológicas.

Otras manifestaciones muy raras son renales (síndrome de Fanconi, nefrolitiasis), óseas (osteoporosis, artritis), cardiacas (cardiomiopatías, arritmias), pancreáticas (pancreatitis) y endocrinas (hipoparatiroidismo, trastornos menstruales).

GENÉTICA

La EW es hereditaria, autosómica recesiva, cuyo daño está en el cromosoma 13q14.3 en la región donde se codifica la proteína ATPB7. La dinámica de la ATPB7 depende de la concentración intracelular del cobre. Se han determinado 894 variantes o mutantes, de las cuales 814 son patogénicas (missense/nonsense 565, splicing 73, short deletion 96, short insertions/duplications 65, otras 27). La metodología para realizar los estudios genéticos varía según las disponibilidades de cada país. Las opciones de menor a mayor dificultad técnica son: panel 8 exones, todos los exones, MLPA, sequence regulate regions, genoma completo. La opción nueva o rara es segmental uniparental isodisomy.

La distribución geográfica/étnica de las mutantes específicas es la siguiente: en Europa y EE. UU. la más importante ha sido la H1069Q en un 40% de los caucásicos, la A778L en un 30% de los asiáticos, la L708P en las islas Canarias, y en Costa Rica la A1270S en un 61% de los pacientes. La mutante A1270S que nos caracteriza, que solo había sido descrita en Sicilia y Turquía, se determinó para Costa Rica en 1997.

Debido a esta gran variedad de mutantes, en algunas situaciones se hace más difícil la evaluación genética, pero la presencia de mutantes patogénicos de la EW descritos nos ayuda a establecer un diagnóstico.

LABORATORIO DEL COBRE

El cobre es un nutriente esencial para los humanos. La mayoría (>90%) se ingiere con los alimentos y el resto con el agua en una cantidad diaria de 2-5 mg. Por las heces se excreta una cantidad similar a la ingerida. En la alimentación se recibe como cobre con valencia +2 (Cu+2) y es reducido a Cu+1 por las enzimas en el borde en cepillo de las células intestinales. Se absorbe principalmente en el duodeno. Dentro de la célula intestinal, en el citoplasma, se encuentran las metalotioneínas (MTN); una de sus funciones contribuye a regular el cobre y otros metales. Tienen importancia debido a que en el tratamiento de la EW con zinc se induce la producción y estímulos de estas MTN para unirse al cobre y retenerlo en la célula intestinal hasta la muerte de estas células. Dentro de las células, tanto en el aparato de Golgi y las mitocondrias, existe un sistema bidireccional del cobre en el que participan las proteínas transportadoras de cobre como la ATP7A y la ATP7B, que son ATPasas que participan en la vía tráfico trans-Golgi del cobre para ser incorporado a las proteínas en el sistema de Golgi o excretado extracelularmente. La ATPB7, que es la proteína alterada en la EW, se encarga también de la secreción del cobre a la bilis y la incorporación del cobre a la apoceruloplasmina. El defecto en la ATP7A se presenta en la enfermedad de Menke, donde lo que se produce es un déficit de cobre en el humano ya que esta proteína se relaciona con el transporte de cobre en la membrana basolateral de los enterocitos para la absorción intestinal.

Las siguientes pruebas de laboratorio relacionadas con el cobre determinan el diagnóstico de la EW:

Ceruloplasmina (Cp) (normal: >20 mg/dL o 200 mg/L)

Se trata de una proteína de fase aguda, por lo que sus niveles aumentan con procesos infecciosos, inflamatorios y traumas, así como también en el embarazo. Funciona como proteína de transporte plasmático del cobre. La Cp se origina como apoceruloplasmina (sin unión al cobre) y holoceruloplasmina (unida al cobre). Esto es muy importante porque si el laboratorio realiza la medición de ceruloplasmina por métodos inmunológicos, daría un valor normal de ceruloplasmina, siendo un falso negativo ya que no distingue entre apo y holoceruloplasmina. Cuando se mide la actividad oxidasa de la ceruloplasmina se logra una medida más exacta de la holoceruloplasmina. La primera prueba que hacemos buscando el diagnóstico en tamizaje de la EW es la ceruloplasmina, por eso es fundamental conocer la diferencia. El 80% de los pacientes con EW tiene la ceruloplasmina baja. Un 20% de los pacientes heterocigotos, o sea portadores de la EW y no enfermos, tiene la ceruloplasmina baja. Aunque se ha manifestado previamente que los niveles de ceruloplasmina bajos no tienen valor pronóstico pero sí diagnóstico, hemos observado que los pacientes con EW fulminante por lo general tienen valores de Cp <10 mg/dL y en su mayoría indetectable cuando la EW se manifiesta clínicamente. Cada ceruloplasmina lleva 6 átomos de Cu. Esta ceruloplasmina con cobre es la holoceruloplasmina, la cual representa la mayoría de la ceruloplasmina circulante. Los niveles de ceruloplasmina al nacer son muy bajos y aumentan a los 6 meses de edad.

Cobre sérico CuS (valor normal: 70-140 mcg/dL)

El cobre sérico puede encontrarse bajo en proporción a la reducción de la ceruloplasmina sérica. Mide el cobre unido a la ceruloplasmina y también el cobre no unido a esta. Se puede considerar que el cobre sérico tiene valor de orientación diagnóstica cuando se eleva en los pacientes con EW fulminante, lo que puede ocurrir entre 50-70% de ellos.

Cobre libre (normal <10 ugr/dL, 100 mcg/L)

Se refiere al cobre no unido a la ceruloplasmina. Sin embargo, la prueba depende del método adecuado para medir el cobre sérico y la ceruloplasmina. Este método no ha demostrado sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EW, pero sí tiene valor para el manejo de la terapia en la EW. También se puede medir el cobre libre en forma indirecta. Se estima la concentración del cobre sérico total y de ceruloplasmina. Hay aproximadamente 3.15 mcg de cobre por mg de ceruloplasmina.

Fórmula: cobre no unido a ceruloplasmina (mcg/dL) = cobre sérico (mcg/dL) – (3.15 x ceruloplasmina sérica mg/dL)
Si se desea diagnosticar depleción de cobre en un paciente con EW en tratamiento, veríamos concentraciones de <5 mcg/dL (50 mcg/L)
Estos resultados pueden dar datos de cobre libre cerca de cero o negativos por una sobreestimación de la ceruloplasmina medida por un método inmunológico y no enzimático.

Cobre en orina de 24 horas (normal: <100 mcg/24 h)

Este estudio es útil para el diagnóstico y para monitorear el tratamiento del paciente con EW. Cualquier valor mayor de 40 mcg/24 h es sugestivo de EW. La recolección de orina no debe superar en más de 10 minutos las 24 horas establecidas. También es importante lavar con agua destilada el frasco donde se va a recolectar la orina y, antes del análisis, agregarle una pequeña cantidad de ácido clorhídrico (30 mL de solución 6N). Esto impide que se precipite el hidróxido de cobre si la orina es alcalina y dé valores falsamente bajos de cobre. Esto no es necesario si la orina es neutra o ácida.

Usualmente, al iniciar el tratamiento con quelantes de la EW se detectan valores sobre los 1000 mcg/24. Luego de 3 a 6 meses estos valores irán bajando, y a los 6 a 9 meses de tratamiento quelante veremos niveles entre 200 a 400 mcg/24 h, cuando el paciente esté equilibrado clínica y bioquímicamente. Esta prueba no es confiable en los pacientes con insuficiencia renal.

Prueba de carga con D-Penicilamina (DP) para cobre en orina de 24 horas

Valores diagnósticos de EW:

Niños: >1600 mcg/24 h. Adultos: x 5 veces la basal de Cu en orina de 24 h.

Esta prueba ha sido validada solo en niños, pero también es útil en adultos. Consiste en administrar 500 mg de D-Penicilamina al inicio de la prueba y otros 500 mg a las 12 horas. Un valor mayor a 1600 mcg/24 h orienta en forma

importante a la EW en niños. En adultos, si tienen una basal normal del Cu orina de 24 horas y esta aumenta x 5 veces, se considera como 2 puntos en el puntaje de Leipzig.

Cobre hepático (normal <100 mcg/g de peso seco, 10 mg/100 g de peso seco)

La biopsia hepática permite ver la histología y cuantificar la concentración de cobre hepático por peso seco de la muestra. La muestra tiene que ser mayor de un centímetro de largo y debe examinarse un tercio o la mitad de esta en un lugar libre de cobre y seco.

Cobre radioactivo

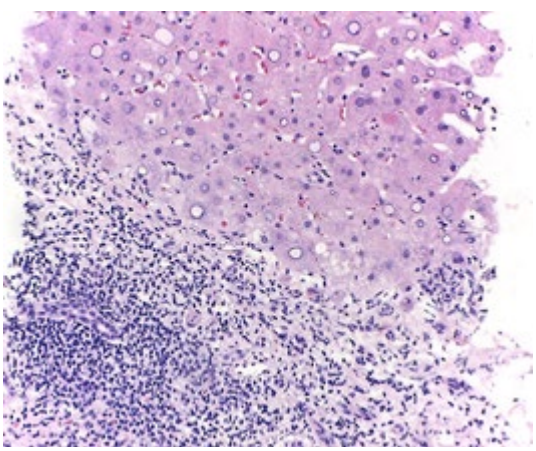
Es la tasa de incorporación de radiocobre en la ceruloplasmina, la cual es muy baja. Este método por lo general no se utiliza en la práctica diaria porque requiere de un servicio de medicina nuclear y además existe metodología más directa.

PATOLOGÍA (ver figuras 2,3 y 4)

Al inicio de la enfermedad, algunos pacientes pueden presentar cambios de hepatitis aguda con balonamiento difuso de hepatocitos, cuerpos apoptóticos, colestasis y un escaso infiltrado linfocítico.

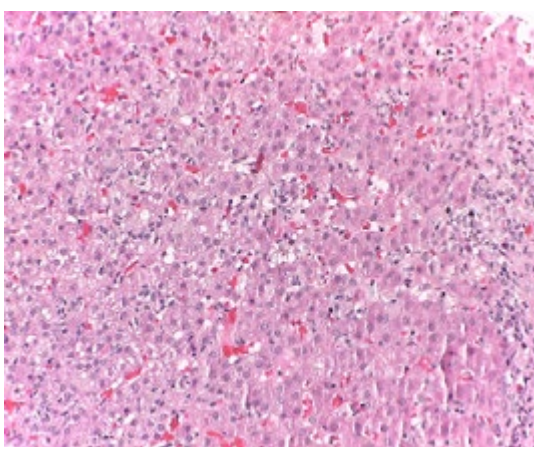
En los casos diagnosticados en estado precirrótico, los cambios histológicos incluyen esteatosis de gota gruesa con presencia muy frecuente de núcleos con inclusiones glucogénicas; sin embargo, estos cambios no son característicos, especialmente las inclusiones, que se pueden observar en pacientes jóvenes sin esta enfermedad. Hay presencia de

FIGURA 2. *Biopsia hepática de paciente con enfermedad de Wilson crónica.*



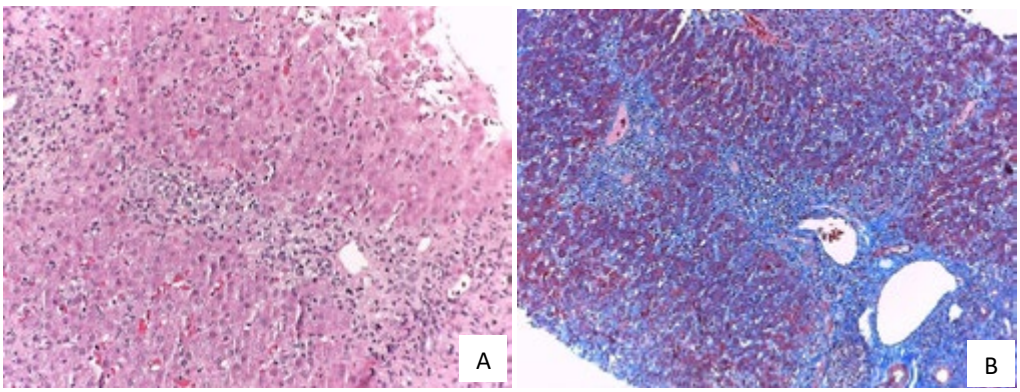
La histopatología muestra aumento de células inflamatorias mononucleares que pueden ser similares a una hepatitis crónica de otras etiologías. Obsérvese la presencia de inclusiones glicogénicas, que son frecuentes aunque no patognomónicas.

FIGURA 3. *Biopsia hepática.*



La biopsia hepática muestra balonamiento difuso, con algunos linfocitos en los sinusoides y ocasional necrosis hepatocelular.

FIGURA 4.



4A. Biopsia hepática que muestra necrosis en puente, con presencia de células mononucleares alrededor, en un caso de necrosis multiacinar. 4B. Tinción de tricrómico con áreas de colapso de fibras colágenas secundarias a necrosis de hepatocitos en puentes.

septos fibrosos, que por lo común son delgados. El proceso inflamatorio a nivel de los espacios porta es variable, desde muy leve hasta moderada inflamación mononuclear. Estos cambios pueden ser indistinguibles de otras hepatitis crónicas, incluyendo la hepatitis autoinmune. En la región acinar puede haber inflamación mononuclear leve y presencia de cuerpos apoptóticos. En los estadios de cirrosis, pueden persistir los cambios inflamatorios a nivel de los septos, los cuales son variables.

En algunos casos, como los tratados aquí, se puede presentar falla hepática fulminante, pero se encuentra con frecuencia cirrosis. Se aprecia zonas de necrosis confluyente, con presencia de apoptosis y necrosis en banda. La tinción de orceína puede ser valiosa en este contexto para diferenciar una necrosis reciente de un proceso cirrótico con reactivación. Además, esta tinción ayuda a pigmentar la proteína transportadora de cobre, la cual está aumentada en los pacientes con EW.

DIAGNÓSTICO

Lo ideal es detectar la EW cuando es asintomática, lo que es importante además para encontrar a los familiares de las personas que tienen la enfermedad. Se debe hacer al menos dosaje de ceruloplasmina a todos los parientes de primer y segundo grado. Si los valores están por debajo del normal o cercanos al límite bajo normal, hay que complementar el dosaje con una prueba de cobre urinario; y si la duda persiste, se continúa con una prueba de carga con D-Penicilamina (véase puntaje de Leipzig). Cualquier tipo de manifestación hepática puede corresponder a EW y en más de una ocasión puede tratarse de otra enfermedad hepática adicional a la EW, sobre todo en menores de 30 años.

También hay que tener en cuenta que la EW puede presentarse en los adultos mayores. En un estudio de un grupo de pacientes, observamos que había más de un 10% cuyo diagnóstico se hizo después de los 45 años. Uno de ellos manifestó EW por primera vez a los 72 años de edad.

TABLA 3. *Resumen de los trastornos del metabolismo del cobre.*

Medidas del cobre en humanos	**Anormal**
Ceruloplasmina (Cp)	<20 mg/dL
Cobre urinario/24 h (CuU)	+100 ugr
Prueba de carga D-Penicilamina Cu/24 h	Niños >1600 ug Adultos 5 x nivel basal
Cobre libre	>10 ugr/dL
Cobre sérico	70-140 ugr/dL
Cobre sérico/ Ceruloplasmina CuS/Cp	>2
Anillo de Kayser Fleischer	Presente
Incorporación de radiocobre a la ceruloplasmina	Muy baja
Cobre hepático	+ 200 ugr/gdw

Fuente: Referencia 2.

TABLA 4. *Puntaje de Leipzig (2001).*

Anillo K-F	Presente	2	**Cu hepático**	>4 ug/kd	2
	Ausente	0		0.8-4	1
Síntomas neurológicos	Severos	2		Normal	-1
	Leves	1		Rhod +	1
Ceruloplasmina	>0.2 g/d	0	**Cobre urinario**	Normal	0
	0.1-0.2	1		1-2 x uln	1
	< 0.1	2		>2 x uln	2
Hemólisis	Presente	1		Nl, >5xDP	2
Coombs neg	Ausente	0	**Mutación**	Dos	4
				Una detectada	1
				No mutación	0
Total puntos			**Evaluación**		
4 o más			Diagnóstico establecido		
3			Posible, más estudios		
2 o menos			Muy poco probable		

Fuente: Referencia 2.

Los exámenes del metabolismo del cobre definirán el diagnóstico de EW. Si el paciente tiene dos exámenes del metabolismo del cobre alterados, está hecho el diagnóstico de EW. El puntaje de Leipzig ayuda al diagnóstico o la probabilidad diagnóstica.

Agregamos al trastorno del metabolismo del cobre la presencia del anillo de Kayser Fleisher (K-F) en la córnea, que debe ser diagnosticado con lámpara de hendidura. En los casos de enfermedad hepática manifiesta por EW, hasta el 50% de pacientes puede tener anillo K-F; si

el cuadro es neurológico, más del 80% lo tendrán presente. El anillo K-F puede verse en otras entidades como colestasis severa crónica, colangitis biliar primaria y obstrucciones de grandes conductos por tiempos prolongados (más de 3 meses). El anillo desaparece si el tratamiento es efectivo o después del trasplante hepático.

En la VIII Reunión Internacional sobre la Enfermedad de Wilson se estableció el puntaje de Leipzig como sistema de puntuación. Este sistema incluye el anillo de K-F, síntomas neurológicos, ceruloplasmina, hemólisis Coombs negativa, cobre hepático, cobre urinario y carga con D-Penicilamina, además de mutaciones. Un puntaje mayor de 4 define el diagnóstico de EW, 3 como posible y 2 o menos como poco probable. Esta puntuación es de gran ayuda y debe emplearse siempre que se disponga de todas las opciones del esquema.

EMBARAZO Y ENFERMEDAD DE WILSON

Es muy importante saber qué medidas son más convenientes para las embarazadas con EW. Se ha observado que las pacientes embarazadas con síntomas neurológicos presentan más abortos espontáneos. Asimismo, que las pacientes embarazadas bajo tratamiento presentaban menos abortos espontáneos que aquellas con EW sin tratamiento. Al parecer, la EW se activa más durante el embarazo, situación que obliga a no dejar los tratamientos, pero es fundamental conocer las propiedades y contraindicaciones de los medicamentos utilizados. Las pruebas hepáticas de las pacientes embarazadas con EW empeoran un 6% tanto en las tratadas como en las no tratadas. Estas pruebas mejoraron después del parto. Un estudio reciente comprobó la presencia de 3% de defectos congénitos al nacer en las siguientes situaciones: 4/136 pacientes estaban con D-P, 1/136 con Trientene y 2/136 sin tratamiento.

Hace muchos años, cuando todavía el zinc no era utilizado en EE. UU., se valoraron los tratamientos quelantes y no se demostró más abortos espontáneos, mortinatos o trastornos en la evolución y tiempo del embarazo, ni tampoco —lo más importante— lesiones congénitas asociadas. Esto lo volvió a demostrar en el 2018 un estudio europeo, pero es importante conocer lo siguiente: 1) la D-Penicilamina es teratogénica en animales y humanos, 2) el Trientene es teratogénico en animales y 3) El zinc no tiene efectos teratogénicos. El primer trabajo grande de análisis de la EW y embarazo del año 2000 recomendó lo siguiente: 750 mg o 1 gramo de D-P o Trientene por los dos primeros trimestres y en el último trimestre dar solo 500 mg/día. Suspender el tratamiento puede activar hemólisis Coombs negativa, insuficiencia hepática y muerte. Tampoco se ha visto trastornos en los niños con lactancia de madres con tratamiento con D-P o Trientene.

PEDIATRÍA Y ENFERMEDAD DE WILSON

El hígado es el órgano más importante para la regulación de la homeostasis corporal. En él ocurren la mayoría de los procesos metabólicos, incluyendo el metabolismo de la glucosa, aminoácidos y lípidos. Al nacer, el hígado constituye alrededor del 4% del peso corporal, es inmaduro y está más expuesto a las noxas genéricas.

La expresión completa de las enzimas metabolizadoras de drogas como CYP450 y la UGT se alcanza alrededor del año de edad.

De igual forma, los mecanismos para la excreción del cobre no están bien desarrollados en el recién nacido y su funcionamiento empieza a mejorar en el primer año de vida. Los pacientes con una vía de excreción de cobre alterada o disfuncional acumulan cobre desde el nacimiento y a lo largo de su vida, presentando gradualmente síntomas clínicos.

La leche materna y la fórmula artificial para lactantes pueden llegar a proveer hasta más del 150% de cobre y zinc requerido. El exceso de cobre es potencialmente tóxico en el neurodesarrollo. Las fórmulas con proteína hidrolizada proveen también altas cantidades de cobre y zinc. Se requieren estudios bionutricionales para comprender el balance del cobre al nacer en los lactantes con EW, a fin de poder brindar recomendaciones farmacológicas y nutricionales.

Actualmente se puede diagnosticar la EW in utero o en recién nacidos portadores de ATP7B por prueba genética. Los pacientes pediátricos diagnosticados en edades mayores de un año y menores de 5 en su mayoría son asintomáticos. Hay reportes de pacientes con EW síntomas hepáticos en niños mayores de 2 años. Estos niños diagnosticados tempranamente cursan la enfermedad en forma asintomática, con pruebas de función hepáticas normales.

Los investigados por sospecha clínica de EW debido a un familiar portador usualmente son asintomáticos. Otros pacientes con EW solo presentan alteraciones en las pruebas de función hepática (hipertransaminemia), sin síntomas clínicos.

No hay claridad sobre cuánto tiempo toma la normalización de los niveles de las transaminasas en los pacientes pediátricos con buena adherencia al tratamiento (D-Penicilamina y zinc). En los pacientes presintomáticos se ha reportado con éxito el uso de monoterapia con zinc. Es importante anotar que los parámetros para valorar la eficacia del tratamiento en fases tempranas de la EW son los niveles de las transaminasas, más que otros parámetros clínicos como fatiga, dolor abdominal o hepatomegalia.

En algunos pacientes con EW sin sobrepeso u obesidad o historia familiar de dislipidemia, se asocia hipercolesterolemia (niveles > o igual a 200 mg/dL). La hipercolesterolemia ha sido considerada una consecuencia del daño hepático que causa la disminución de la síntesis del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y apolipoproteínas.

El paciente pediátrico puede presentar síntomas clínicos de anemia persistente refractaria a tratamiento, con hemólisis Coombs negativo por la presencia de cobre en el eritrocito. También puede tener pruebas de función hepática alteradas, asociadas o no a ictericia clínica, precipitadas por una infección, medicamentos o drogas.

Frecuentemente, los niños inician con enfermedad hepática en la edad escolar y alrededor de un 8-10% cursan con hepatitis crónica activa. En algunos pacientes pediátricos la enfermedad hepática progresa en forma silenciosa hasta la adolescencia, cuando se presenta clínicamente con una hepatitis aguda con fallo hepático fulminante, o con las complicaciones de una cirrosis hepática, con hipertensión

portal, esplenomegalia, várices esofágicas y/o gástricas, entre otras. En otros pacientes pediátricos las manifestaciones neurológicas o psiquiátricas pueden preceder a las hepáticas.

En los niños son más frecuentes las manifestaciones hepáticas, mientras que en los pacientes mayores (adolescentes) predominan las neurológicas.

La variabilidad en la edad de inicio de la EW se ve reflejada por las diferentes mutaciones y penetrancia, así como por los factores extragénicos e influencias ambientales, incluyendo la dieta.

TRATAMIENTO

Podemos dividir el tratamiento en: a) tratamiento actual y b) tratamiento futuro.

a) Tratamiento actual (tabla 5)

Comprende: dieta, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, tratamiento alternativo, fisioterapia y tratamiento psicológico y psiquiátrico.

TABLA 5. *Guía práctica del tratamiento médico.*

Nombre genérico	D-Penicilamina	Trientene	Zinc acetatato, sulfato, gluconato	Tetratiomolibdato	Dimercaprol
Presentación	Cápsulas 250 mg	Cápsulas 250 mg	Cápsulas 50 mg zinc elemental		Ampollas 3 ml (100 mg/ml)
Acción	Quelante	Quelante	Bloqueo de absorción	Bloqueo de absorción y quelante	Quelante
Efectos secundarios	Aplasia medular, cutis laxa, nefropatía, otros	Aftas, acidez, descamación cutánea	Gástricos por irritación		
Dosis adultos	500 mg - 1 g, máximo 1.5 g	750 mg - 1g, máximo 2 g	150 mg zinc elemental en 2-3 dosis	20-60 mg tid	Ciclos de 4 semanas (5 inyección IM/sem); hacer 2-4 ciclos
Niños	20 mg/kg/d en 2-3 dosis, máximo 1 g	500-750 mg, máximo 1.5 g	<50 kg: 75 mg zinc elemental en 2-3 dosis		3-5 mg/kg
Riesgo del embarazo	D	C	A	Pendiente aprobación por la FDA	C
Costo USD/mes	514	5364	54	No disponible	18,000/ciclo

Fuente: Elaboración propia.

Dieta

El cobre es un elemento esencial. Una dieta por lo general tiene entre 2-5 mg/diarios, cuando el requerimiento diario para un adulto es de 1-2 mg/día y en niños de 0.5- 1 mg/d. No es posible obtener una dieta menor de 2 mg/día. En algunos países, los utensilios de cocina y para beber están hechos de cobre, lo que puede aumentar la ingesta diaria de este metal en la dieta.

Los alimentos ricos en cobre son: nueces, semillas de girasol, mariscos, garbanzos, ostras, hongos, chocolates, legumbres, papas, vegetales de hoja verde oscura, frutas deshidratadas (p. ej. ciruelas), pimienta y levadura. Los cereales, la carne roja y el pescado contribuyen con el 50% del cobre que requiere una dieta balanceada.

Por lo general, la dieta baja en cobre no es estrictamente necesaria si el paciente tiene una buena respuesta al tratamiento médico.

Tratamiento médico

Existen dos tipos de tratamiento para regular el cobre excedente en el organismo: los quelantes y el zinc. El más importante es el de los quelantes, como la D-Penicilamina y el Trientene. En los pacientes asintomáticos, al inicio de la enfermedad o incluso en el embarazo preferimos utilizar zinc, que impide la absorción del cobre. La FDA aprobó el uso de este último en 1997.

Otros tratamientos relativamente nuevos, como el Tetratiomolibdato, actúan como quelantes y también como reductores de la absorción del cobre. Los quelantes se unen al cobre sérico y lo eliminan a través del riñón. La D-Penicilamina es más cupriurética que el Trientene, pero la primera tiene varios efectos secundarios severos, a diferencia del Trientene cuyos efectos secundarios son muy leves. Por el elevado costo elevado del Trientene, en los países de recursos limitados se receta específicamente para aquellos que tienen contraindicación (por sus efectos secundarios) o alergia a la D-Penicilamina, y al inicio en los pacientes con WF en espera de trasplante hepático.

Tratamiento alternativo

Ante la sospecha alta de diagnóstico de WF, se administra Trientene en dosis de 2 gramos por día, vitamina E 2000 UI/ diarias divididas en cuatro dosis, además de una prostaglandina del grupo E1 como el Misoprostol. En nuestra experiencia, como no disponemos de la forma endovenosa, se utiliza Misoprostol en los primeros casos junto a MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) o hemofiltración, hipoperfusión o plasmaféresis para mantener el paciente en la mejor condición antes del trasplante. Si no es posible realizar el trasplante, se debe continuar con este tratamiento y mantenerlo de acuerdo con la evolución clínica. Hemos tenido 3 pacientes que sobrevivieron sin trasplante por ausencia de donador y que recuperaron su vida normal. No se debe tomar lo anterior como un tratamiento demostrado, pero se debe saber de ellos porque al momento actual no existe ninguna otra opción.

Fisioterapia

La fisioterapia es indispensable en los pacientes neurológicos, especialmente los distónicos, desde la etapa más temprana después del diagnóstico.

Aquellos que pudieron iniciar y mantener una terapia regular recuperaron la deambulación y han sido capaces de manejarse por sí solos al recuperar el manejo de sus extremidades.

Tratamiento psicológico y psiquiátrico

Es esencial detectar los problemas psicológicos y psiquiátricos en la EW, cuyas manifestaciones pueden ser de todos los tipos, hasta casos de esquizofrenia encontrados en hospitales psiquiátricos. Los trastornos psicológicos son más importantes en los niños pequeños, ya que los problemas de comportamiento impedirán que se adecúen a la escuela, afectando su educación. También es fundamental el manejo psicológico en la etapa de la adolescencia, por la rebeldía de los jóvenes para seguir sus controles médicos y tomar los medicamentos. Algunos pacientes con depresión severa se han suicidado. Se pueden presentar todas las manifestaciones psiquiátricas severas, como psicosis maníaco-depresiva, catatonias, esquizofrenia paranoide y demencia progresiva. Algunos pacientes con EW y manifestaciones psiquiátricas graves han recuperado completamente la salud mental después de un tratamiento médico adecuado. En el caso de los niños, es importante saber que la detección y ayuda profesional en la enseñanza con algunos tests como el de WISC-R (test de inteligencia) y de Bender (madurez) pueden orientar un proceso de educación adecuado.

b) Tratamiento futuro

- Tetratiomolibdato de amonio
- Nano Trientene
- Trasplante de hepatocitos humanos
- Vectores de terapia génica

Tetratiomolibdato de amonio (TTM)

Es ya una realidad en Europa, pero no está disponible en América Latina. Tiene un doble mecanismo de acción: disminuye la absorción de cobre y forma complejos quelantes de cobre. Su mayor acción neurológica empeora los síntomas neurológicos solo en el 4% de los pacientes tratados. La gran ventaja del TTM consiste en ser una tableta pequeña de 30 mg que se toma una vez al día.

Nano Trientene

Son nano partículas de Trientene que permiten una mayor concentración en el cerebro, con una mejora significativa en la coordinación neuromuscular y la memoria. Tiene mayor eliminación de cobre en orina y una mayor actividad de acetil colinesterasa.

Trasplante de hepatocitos humanos

En los trasplantes de hepatocitos humanos se utiliza tecnología CRISPR Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), una herramienta molecular que “edita” o “corrige” el genoma de cualquier célula. Se transforman células mesenquimales a hepatocitos con supresión en la terminal 3’ del gen ATPB7. El estudio clínico (NCTO1378182) realiza inyecciones en la arteria hepática y las venas periféricas.

Vectores de terapia génica

En vectores de terapia génica se desea poner un gen ATPB7 funcional a través de vectores génicos que restauran

la excreción del cobre, situación ya demostrada en ratas LEC por un periodo de 6 meses. Se usa un vector serotipo 8 adeno asociado (AAV8) con la codificación del ATPB7cDNA más el promotor alfa 1 antitripsina (AAV8-AAT-ATP7B). Lo logrado en ratas deberá cumplir las fases de la investigación clínica en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brewer G, Johnson V, Dick R, Hedera P, Fink J, Luin K. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. Hepatology 2000;31:364-70.

2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Wilson's Disease. J Hepatol 2012;56:671-85.

3. Herra S, Hevia FJ, Vargas M, Schosinsky K. Enfermedad de Wilson fulminante en Costa Rica. Estudio clínico patológico de 7 casos. GEN 1990;44(10):9-14.

4. Hevia FJ. Practical management of Wilson's disease. International Hepatology Updates 2009, 63-79.

5. Hevia F, Miranda M. The special problema of Wilson's disease in Costa Rica. An unexpected high prevalence. Gastroenterol Int 1989;22:228.

6. Hevia F, et al. National Alliance for Wilson's disease health policy in Costa Rica. Hepatology, Medicine and Policy 2017;1-6.

7. Iorio R, Sepe A, Giannatasio A, Cirillo F, Vegnente A, et al. Hypertransaminemia in childhood as a marker of genetic liver disease. J Gastroenterol 2005;40:820-6.

8. Ioro R, D'Ambrosio M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, et al. Serum transaminases in children with Wlson's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:331-6.

9. Jiménez G, Cambronero V, Morales C, Mora A, Jiménez-Rivera C. Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. Gastroenterol Hepatol 2009;32(4):274-8.

10. Jiménez M, Schosinsky K. Validación de la determinación de cobre en suero empleando el ácido bicinconínico: relación cobre/ceruloplasmina en pacientes con enfermedad de Wilson y pacientes sin la enfermedad. Rev Cost Cienc Med 2002;23:1-8.

11. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos G, Panagiotakaki E, Tzetis M, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;48:72-7.

12. Mizuochi T, Kimura A, Norikazu S, Hiroshi N, Masami M, et al. Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:365-7.

13. Penon M, Lotz S, Chávez A, Jiménez M, Alvarado D, Segura S, Rimolo F, Hevia F, Mora A, Saborio M, Jiménez G, Badilla R. Wilson disease in Costa Rica: pediatric phenotype and genotype characterization. JIMD;2020;1-8.

14. Peña-Quintana L, García-Luzardo

MR, García-Villarreal L, Arias-Santos MD, Garay-Sánchez P, et al. Manifestationes and evolution of Wilson Disease in pediatric patients carrying ATP7B mutation L708P. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:48-54.

15. Pfeiffenberger J, et al. Anti-copper therapy safe for pregnant patients with Wilson's disease. Hepatol 2017. doi: 10.1002/hep.29490.

16. Pfeiffenberger J, et al Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome. Hepatology 2018;67:1261-9.

17. Rodríguez KI, Hevia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: a review of what we have learned. World J Hepatol 2015;7(29):2859-70.

18. Schosinsky K, Vargas M, Esquivel A, Grant S, Chavarría M. Hallazgos de laboratorio en 61 casos de enfermedad de Wilson en Costa Rica. Rev Cost Cienc Med 1989;10(3):11-21.

19. Schosinsky K, Lehmann HP, Beeler MF. Measurement of ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by use o-dianisidine dihydrochloride. Clin Chem 1974;1556-63.

20. Shah A, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies genotype-phenotype correlation and functional analyses. Am J Hum Genet 1997;61:317-26.

21. Valentino P, Roberts EA, Beer S, Miloh T, Arnon R, et al. Management of Wilson disease diagnosed in infancy: an appraisal of available experience to generate discussion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70(5):547-54.

22. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, et al. Wilsonαs disease in children a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:334-44.

23. Wiernicka A, Dadalski M, Janczyk W, Kkaminska D, Naorniakowska M. Early onset of Wilson disease diagnostic challenges. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:555-60.

Deficiencia de alfa-1 antitripsina en el adulto

FRANCISCO JAVIER HEVIA URRUTIA ▲, DANNY ALVARADO ROMERO ▲, WAGNER RAMÍREZ QUESADA ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 58 años, casado, 3 hijos, jugador de básquetbol en su juventud. Tiene 13 hermanos, 4 de ellos fallecidos: uno por melanoma, otro por enfermedad cardiaca, otro por crisis hipertensiva y el último alcohólico por cirrosis y carcinoma hepatocelular. Una de sus hermanas tuvo un shock séptico después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) a raíz de una complicación poscolecistectomía, la

TABLA 1. *Exámenes de laboratorio (niveles anormales en negritas).*

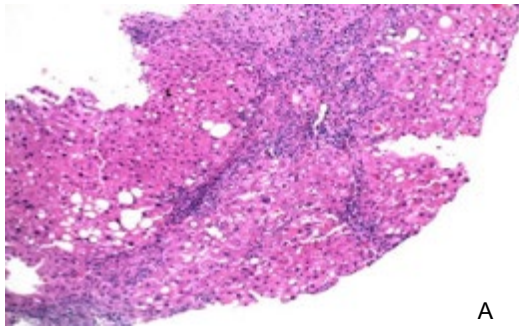
	2012	May/2015	Oct/2015	Ene/2016	Set/2016	Feb/2017	Jun/2018	Ene/2018	Set/2019
ALT/AST (n< 40)	Normal			**56/73**	Normal				
Fosfatasa alcalina (n<129)	Normal		**132**						
GGTP (n<64)	Normal	**121**	**76**	**94**	**95**	**125**	**104**	**88**	**87**
BT/BI			**2.4/1.8**	**1.9/1.3**	**1.5**				
TP%		**79%**				91%		**76%**	100%
Plaquetas	153,000		**105,000**		**97,000**	**106,000**		**105,000**	**92,000**
Alfa-1 ATP (20-53) microm/L			25	25					
Colesterol total	**210**				178				
HDL				**23**	**28**	**28**	**26**	**29**	**30**
Ferritina (n<300)									**400 ng/mL**

que evidenció una cirrosis sin historia de consumo de alcohol. Su madre y otros 5 hermanos son diabéticos. El paciente siempre ha estado asintomático y no consume alcohol. A los 30 años, un estudio clínico de rutina reveló una bilirrubina indirecta aumentada, que le fue diagnosticada como síndrome de Gilbert. En mayo de 2015 tuvo una cirugía por un tumor fibromatoso benigno que fue resecado. En ese momento, algunas pruebas hepáticas mostraron alteración. Se realiza un ultrasonido de abdomen y se le diagnostica fibroesteatosis hepática. La tomografía axial computarizada demostró la presencia de enfermedad crónica hepática y esplenomegalia. Los estudios de anticuerpos antinucleares, virus de las hepatitis B y C, ceruloplasmina y alfa-1 antitripsina resultaron normales. Al examen físico presenta dedos en palillo de tambor y un IMC de 27.5 kg/m (ver tabla 1 para laboratorio del paciente).

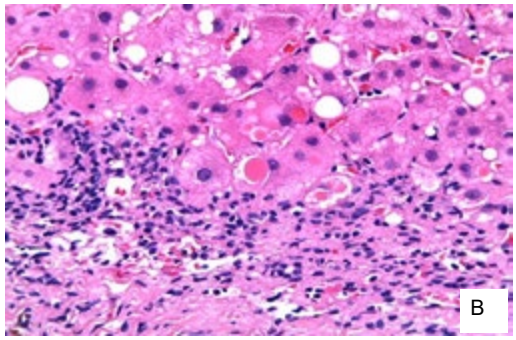
En marzo de 2016 se le realiza una biopsia hepática (figura 1A, B, C).

Como el paciente tiene una frecuencia cardiaca de 48 por minuto, se toma una ecocardiografía con los siguientes resultados: insuficiencia mitral severa por degeneración mixomatosa de la válvula mitral, además de hipertensión pulmonar y dilatación de la aurícula. Se efectúa una plastía de la válvula mitral, la que se complica por sangrado en la cirugía con shock hipovolémico, requiriendo transfusión de plaquetas. Quedó solo con cardioaspirina y rehabilitación cardiaca. La evolución clínica fue muy buena después de la cirugía. Ultrasonido de abdomen superior (25/set/2019): lóbulo derecho disminuido de tamaño, lobulado; hepatopatía crónica con

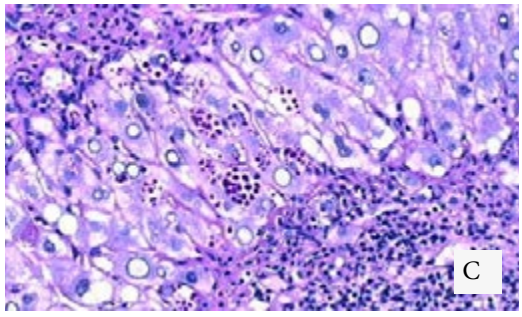
FIGURA 1. *Biopsia hepática.*



A. Biopsia con presencia de septos fibrosos gruesos entre los espacios porta. Estadio de fibrosis moderada. Tiene leve inflamación y erosión de la zona de interfase.



B. Alrededor de algunos espacios porta se observan hepatocitos balonados, con glóbulos rojizos, ovoideos, bien delimitados.



C. Los glóbulos cerca de los espacios porta fueron PAS diastasa resistentes, compatibles con deficiencia de alfa-1 antitripsina.

esplenomegalia moderada. Elastografía transitoria hepática (10/oct/2019): fibrosis hepática moderada a severa (F3-F4) E (kPa) 16.3, con esteatosis hepática leve (S1) CAP (dB/m) 260. Luego de la biopsia hepática se realiza fenotipo por alfa-1ATP, resultando ZZ; y sus 3 hijos, MZ, uno de ellos con leve elevación de las transaminasas.

Comentario del caso

Este caso es el prototipo de paciente que por lo común es catalogado únicamente como portador de trastorno metabólico hepático a causa de su problema crónico, con alteración discreta de las enzimas hepáticas y relativamente asintomático. Su hepatopatía no mejora con el ejercicio, la reducción de peso y una dieta adecuada. También lleva a confusión el hecho de que sus niveles de alfa-1 antitripsina son normales.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática crónica por déficit de alfa-1 antitripsina (a1ATP) en adultos es poco conocida e infrecuente. Debido a la dificultad para diagnosticarla y la posibilidad de otras hepatopatías asociadas (metabólicas o tóxicas por alcohol), no se suele pensar en ella. Por eso, queremos orientar la búsqueda de esta entidad, pensar en su diagnóstico y ayudar a definir un tratamiento médico en un futuro próximo.

La a1ATP es una proteinasa inhibidora (PI) del aminoácido serina sintetizada en los hepatocitos. Las mutaciones en el gen a1ATP (MIM 107400) producen una deficiencia de esta enzima, causando enfermedad pulmonar, hepática y de piel. La mutación ocurre en el cromosoma 14. Hay 100 variantes del gen a1ATP (SERPINA). Se considera una enfermedad hereditaria autosómica. En niños se manifiesta como hepatitis neonatal además de cirrosis, como en adultos, junto con hepatocarcinoma. Siempre se piensa en esta enfermedad en niños. El diagnóstico de cirrosis o carcinocirrosis en adultos por déficit de a1ATP es muy raro. La presentación de la enfermedad en los adultos tiene algunas características especiales, dificultad diagnóstica y tratamiento limitado únicamente a trasplante hepático.

PATOGENIA

En la enfermedad pulmonar por déficit de a1ATP (proteinopatía) no se inhibe la elastasa, aumentando la elastina con destrucción de la microestructura de la vía aérea. El polímero tipo Z (Glu-342Lys) de esta deficiencia produce quimiotaxis para los neutrófilos, lo que contribuye a la producción de enfisema. En la enfermedad hepática, la fisiopatología es diferente a la pulmonar, ocurriendo una polimerización de la variante genética de la a1ATP dentro del hepatocito, formándose inclusiones que se tiñen positivamente con el agente PAS (periodic acid-Schiff). No se sabe aun cómo esta proteína Z causa lesión en el retículo endoplásmico rugoso. Se altera el correcto plegamiento de la a1ATP por un mecanismo llamado loop sheet polymerization, acumulándose y polimerizándose en el retículo endoplásmico. Estos polímeros se ven como inclusiones PAS positivas, que inducen a la apoptosis y la autofagia de los hepatocitos. Hay polipéptidos que inhiben este mecanismo.

GENÉTICA (tabla 3)

La proteína a1ATP se encuentra codificada en el gen SERPINA1, el cual se localiza en la posición 14q32.13 y tiene una herencia autosómica recesiva. El gen tiene un peso de 11,86 Kb y consta de 5 exones, 4 de los cuales codifican para 418 aminoácidos. Hoy se describen aproximadamente 100 variantes patogénicas, siendo las mutaciones puntuales las más importantes, seguidas de deleciones pequeñas, todas ellas detectadas por métodos de secuenciación. También se ha descrito unos cuantos rearreglos genómicos y grandes deleciones.

Una particularidad de esta enfermedad es la nomenclatura confusa que tradicionalmente se ha utilizado para designar las diferentes variantes genéticas (mutaciones). Para evitar este tipo de discordancias, actualmente se aconseja seguir las recomendaciones de nomenclatura establecidas por la Sociedad de Variantes en el Genoma Humano (HGVS, Human Genome Variation Society), donde las secuencias de referencia por utilizar deben ser las siguientes: NM_000295.5, NG_008290.1, o ENST00000393087.9.

Parte de la confusión antes mencionada consiste en el error de mezclar nomenclatura de fenotipo con la de variantes genéticas. Trataremos de describir de manera general y por medio del ejemplo del fenotipo Z este detalle.

Inicialmente, los diferentes tipos de alelos o variantes alélicas fueron descritos bajo el sistema PI o Pi, como lo estableció el Comité de Nomenclatura Pi en 1978 (nomenclatura del sistema inhibidor de proteasa). Es importante mencionar que en numerosas publicaciones se refieren al gen SERPINA1 como el gen Pi. Regresando al tema de la nomenclatura del sistema Pi, este utiliza la movilidad característica de cada tipo de proteína a1ATP para definir el nombre, ya sea la del tipo silvestre o las defectuosas. Además, es importante mencionar que el signo □ se empleó para indicar que ese tipo de variante genera deficiencia; por ejemplo, PI□Z.

A aquellas proteínas que migran en una zona intermedia se les definió como proteínas tipo M (middle), las cuales corresponden en su mayoría a las silvestres. A las proteínas que migran de manera más rápida se les identificó con las letras A-L; por el contrario, si migran más lento, con las letras N-Z (extremo catodal). Conforme se fueron identificando nuevos tipos de proteínas defectuosas con patrones de migración similares a las ya descritas, se les agregó un nuevo identificador, como el nombre de alguno de los investigadores o del lugar donde fue detectado. De ahí la existencia de tipos de proteínas defectuosas denominadas PI M Malton, PI M Nichinan o PI Z Augsburg.

En este punto se nota un uso indistinto de la nomenclatura PI para referirse tanto al fenotipo como al genotipo, hecho que dificulta la interpretación de algunas publicaciones. Actualmente existen guías mundiales que buscan armonizar la nomenclatura de las variantes (mutaciones). Por lo tanto, el fenotipo PI Z corresponde a la manifestación proteica producto de la variante patogénica p.(Glu366Lys), anteriormente descrita como p.(Glu342Lys). Esta diferencia en el residuo de aminoácido (366 y 342) se debe a que las primeras publicaciones utilizaron una secuencia de referencia distinta a la establecida actualmente. Cada laboratorio

debe prestar especial atención a la secuencia de referencia que está utilizando e indicarla en los respectivos reportes.

El gen SERPINA1 es muy polimórfico y, según las mutaciones que contenga, se puede definir de manera general cuatro principales alelos M (M1Val, M1Ala, M2, M3) (tabla 2). Estas mutaciones se comportan como haplotipos, se heredan todas juntas y normalmente se hace referencia a ellas como M, sin diferenciarlas. Continuando con el ejemplo, la variante c.1096G>A (sustitución de una G por una A en el nucleótido 1096) produce el cambio de un ácido glutámico por una lisina en el residuo de aminoácido 366 (p.Glu366Lys). Dependiendo sobre cuál alelo ocurra esa mutación, así será el fenotipo. Si ocurre en M1Ala, el fenotipo mostrado será de PI Z; por otro lado, si ocurre en M1Val, el fenotipo será PI Z Bristol, y si ocurre en M2, será PI Z Augsburg. La misma variante patogénica (c.1096G>A) produce diferentes fenotipos dependiendo sobre qué haplotipo base ocurra.

TABLA 2. *Diferencias en la secuencia entre los alelos normales M1, M2 y M3.*

Alelo	Residuo a.a. 125	Residuo a.a. 237	Residuo a.a. 400
M1	Arg	Val y/o Ala	Glu
M2	His	Val	Asp
M3	Arg	Val	Asp

Fuente: Graham et al. 1990

Por lo tanto, cuando se mencione un "genotipo" PI ZZ se está haciendo referencia al fenotipo; el genotipo sería c.1096G>A en homocigosis. Un PI MZ corresponde a c.1096G>A en heterocigosis y PI SZ en un heterocigoto compuesto, donde en un alelo ocurrió la variante que produce el fenotipo S y en el otro alelo una variante que produce el fenotipo Z (c.α863A>Tα; α1096G>Aα).

Finalmente mencionamos aquellas variantes que producen un fenotipo nulo, es decir, en el que no hay expresión proteíca, y se indican como PI Q0. Un paciente PI MQ0 electroforéticamente se vería normal, como un PI MM; en casos como este es cuando el análisis molecular contribuye en el diagnóstico. En la tabla 3 observamos una síntesis de las características de las variantes de a1ATP.

Una última apreciación con respecto a los pacientes en heterocigosis: a pesar de ser una enfermedad definida con una herencia autosómica recesiva, estos pacientes deben ser objeto de un adecuado seguimiento pues eventualmente podrían mostrar cierta sintomatología.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico en adultos es más difícil porque la enfermedad tiene una evolución lenta y puede estar asociada a otros factores que influyen en su desarrollo, como enfermedad metabólica y por alcohol en la mayoría de los casos.

Para iniciar el proceso diagnóstico se debe conocer el comportamiento clínico de la enfermedad hepática por déficit de a1ATP.

En los niños se presenta entre la cuarta y

TABLA 3. *Variantes de alfa-1 antitripsina.*

Alelo Pi	**Defecto celular**	**Órgano afectado**
Alelos normales		
M (varios subtipos)	No	Ninguno
Xchristchuch	No	Ninguno
Alelos deficientes con acumulación intracelular		
Z	Acumulación intracelular, defecto inhibitorio de la elastasa de neutrófilos	Hígado Pulmón
M malton	Acumulación intracelular	Hígado, pulmón
S iiyama	Acumulación intracelular	Hígado, pulmón
Alelos deficientes con degradación intracelular		
M heerlen	Degradación intracelular	Pulmón
M procida	Degradación intracelular	Pulmón
M mineral springs	Degradación intracelular; inhibición defectuosa de la elastasa neutrofílica	Pulmón
S	Degradación intracelular	Pulmón
Alelos Null*		
QO granite falls	Codón de terminación prematuro, sin mRNA o proteína	Enfisema
QO ludgwishafen	mRNA presente pero anormal, proteína inestable	Hígado, pulmón
QO hongkong	Cambio en el marco de lectura que genera un codón de terminación prematuro, proteína más pequeña; acumulación intracelular	Temprano establecimiento de enfisema
QO isola di procida	Deleción, sin mRNA; sin proteína	Alto riesgo de enfisema
QO Bolton	Codón de terminación prematuro; sin mRNA o proteína	Alto riesgo de enfisema
Alelos disfuncionales		
Pittsburg	Sustitución	Sangrados por cambio en la proteína con propiedades antitrombina
F	Alteración en la unión a la elastasa neutrofílica	Nivel normal en suero de a1ATP pero actividad funcional antielastasa alterada

**Alelos Null: tienen menos del 1% de la concentración normal de a1ATP.*

octava semana del nacimiento como una hepatitis neonatal con ictericia de tipo colestásico prolongada, hepatomegalia y elevación moderada de las transaminasas. Este cuadro puede recuperarse y posteriormente manifestarse como una hepatitis juvenil o una cirrosis hepática en los niños. La evolución a cirrosis también puede ocurrir en forma silenciosa sin que se haya producido una colestasis neonatal.

En los adultos su manifestación clínica como cirrosis es tardía, usualmente en mayores de 60 años, salvo que se presente antes asociada a otra etiología como enfermedad por alcohol o metabólica, que son las más frecuentes. Se considera que la evolución o progresión hacia la insuficiencia hepática severa es muy lenta en general. No se ha descrito asociación de enfermedad pulmonar y hepática concomitante, lo que podría explicarse por los mutantes presentes. Desde que se detecta solo elevación de las transaminasas, se debe considerar en el diagnóstico diferencial el déficit de a1ATP, aunque consideremos otra etiología para la enfermedad hepática, sobre todo si la evolución clínica y bioquímica del paciente no es la esperada a pesar de haber descontinuado el uso de alcohol o haber perdido suficiente peso por dieta y ejercicio en el caso del hígado graso metabólico (MAFLD por sus siglas en inglés) o no responder a los tratamientos médicos en las hepatopatías autoinmunes, traslape, colangitis biliar primaria, Wilson o hemocromatosis.

Un estudio reciente en Portugal de 142 casos de a1ATP que utilizó elastografía transitoria (Fibroscan) demostró fibrosis hepática en el 20% (29/142) con endurecimiento hepático, con valores de 5.2 +/-1.5 kPa en los controles, 6.0 +/- 4.1 kPa en los pacientes A1ATP, siendo para los Pi ZZ de 7.3 +/-5.3 kPa y de 5.7 +/-3.6 en los PiZ heterocigotos. La distribución de la fibrosis hepática fue de 34% (16/47) para Pi ZZ, 16% para Pi Z (12/76) y de 0% en PiS. Es interesante que las pruebas de ALT, AST y GGTP estuvieron significativamente alteradas en los casos a1ATP (142) en comparación con 200 controles. La distribución por genotipo de los 142 casos fue la siguiente: Pi ZZ: 47; heterocigotos PiZ: 76 (38 MZ, 34 SZ, 3 MheeerleZ, 1 ZQ05); PiS: 10 (5 SS, 5 MS); Pi Mmalton o PiMpalermo: 9. Lo más sugerente de esta revisión es que solo el 18% de los pacientes con fibrosis hepática tenía alguna alteración en las pruebas de hígado.

La bioquímica no es de ayuda en los pacientes con enfermedad hepática crónica por déficit de a1ATP, pero sí el Fibroscan como método no invasivo para determinar fibrosis, con un grado mayor para los homocigotos.

LABORATORIO

La mayoría de especialistas utiliza al inicio la cuantificación sérica de la enzima a1ATP (20-53 micromol/L) por el método de inmunonefelometría cinética, pero es necesario saber que puede dar valores falsos positivos en los pacientes con algún grado de inflamación en general o hepática con transaminasas altas, ya que sus niveles aumentarán por ser una proteína de fase aguda. Por eso, debemos solicitar el fenotipo no solo en aquellos que tuvieron una medición baja de a1ATP, sino también en los que tienen niveles normales/bajos.

La normativa de la toma de muestras para determinar la concentración de a1ATP y del fenotipo es la siguiente: 1) extracción de 5 ml de sangre sin anticoagulante;

2) centrifugar y separar el suero; 3) fraccionar el suero en alícuotas de 500 microlitros (uml) en tubos de plástico; 4) analizar muestras de suero frescas o conservar un máximo de una semana a 4-8 grados Celsius o congeladas a menos 20 grados Celsius; 5) evitar congelaciones y descongelaciones repetidas; 6) las muestras deben enviarse congeladas al laboratorio y en tubos plásticos herméticamente cerrados. El método de almacenamiento influye en el resultado, ya que la a1ATP PiZ puede degradarse. Una vez identificado el fenotipo, podemos definir que no se trate de un déficit de a1ATP o de una variante que requiere un análisis molecular del gen de la A1ATP (genotipo), siendo el método más apropiado para las variantes genéticas nulas, que no las detectaría el fenotipo. Este método se realiza en sangre total utilizando EDTA como anticoagulante.

Pensando en el diagnóstico, el mejor método es determinar el genotipo y la biopsia hepática con la presencia de los glóbulos PAS positivos en los hepatocitos. Siempre se debe realizar los estudios necesarios para otras etiologías como enfermedad metabólica, autoinmune, síndrome de traslape, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante, colangitis autoinmune, hemocromatosis y enfermedad de Wilson.

TRATAMIENTO

El único tratamiento disponible es el trasplante hepático. El 3.5% de los trasplantes hepáticos en niños se deben al déficit de a1ATP, con niveles de sobrevida del injerto a 5 años mayores del 78%. La sobrevida/paciente es hasta del 90%. Adultos y niños tienen una excelente sobrevida cuando son trasplantados por déficit de a1ATP.

Está disponible el tratamiento con a1ATP humana para los pacientes con enfermedad pulmonar, pero no es útil para aquellos con enfermedad hepática.

Terapias futuras

Chaperones

Consiste en tratar de extraer la proteína aberrante del RE (retículo endoplásmico) rugoso del hepatocito mediante el aumento en la producción de a1ATP, no permitiendo que se acumulen los glóbulos de a1ATP, con buenos resultados en ratones Pi Z transgénicos, no así en los pacientes en los que se utilizó. Son chaperones químicos que aumentan la salida fuera de la célula de estos glóbulos o proteínas a1ATP acumuladas. Uno de ellos es el Fenilbutirato (PBA), que aumenta la excreción al líquido extracelular unas 5 veces la proteína depositada.

Agentes que aumentan la autofagia

La autofagia es un mecanismo de limpieza de proteínas intracelulares disfuncionales de la célula. Algunos medicamentos aumentan la autofagia, uno de ellos es la Carbamazepina. Además de aumentar la autofagia, tiene mecanismos proteosomales que colaboran a la degradación de la mutante ATZ. La dosis requerida en adultos es 10 veces superior a la que se utiliza en ratones transgénicos PiZ. Estudios en fase II y III reportan una disminución significativa de la fibrosis hepática en mayores de 15 años.

Ácidos biliares y moléculas pequeñas

Los ácidos biliares hidrofóbicos tienen efecto tóxico en las células hepáticas; en cambio, los hidrofílicos tienen efecto protector. Experimentos con ligadura de la vía biliar para generar obstrucción provocan un aumento de la acción antiinflamatoria sin efecto citotóxico por mayor acción de los ácidos biliares hidrofílicos, además de acelerar la limpieza o aclaramiento de los glóbulos PiZ en los hígados de ratones. El UDCA (ácido ursodeoxicólico) es un ácido biliar sintético con efectos inmunomoduladores, antioxidantes y antiapoptóticos. Nor-UDCA es otro ácido biliar sintético para el tratamiento de colangiopatías que en los ratones PiZ aumenta la autofagia en más de un 33%, con significativa reducción de los glóbulos PiZ.

Inhibición de la polimerización de la ATZ

Se han identificado componentes que pueden impedir la polimerización del ATZ, algunos de ellos son anticuerpos monoclonales.

Terapia génica

Se trata de "inactivar" al gen ATZ dentro de los hepatocitos. Una forma es crear un inhibidor oligonucleótido complementario al mutante humano del gen A1AT (AAT-ASO), lo que disminuye significativamente los niveles de la proteína Pi Z en ratones. Se ha demostrado que reduce y previene la formación de agregados de la proteína ATZ.
También la corrección del defecto del gen por un micro-RNA (terapia dual) disminuyó la inflamación y la acumulación de los glóbulos en los hepatocitos y produjo niveles normales de a1ATP en el suero.

La inyección IM de adenovirus asociados a vectores que expresan una a1ATP normal (rAVV1-hATT) tuvieron buenos efectos a los 5 años después de una sola inyección. La obtención de niveles normales dependió de la dosis administrada.

La transferencia directa al hígado del factor de transcripción EB para aumentar la autofagia (TFEB) hace que se unan los autofagosomas con los lisosomas, disminuyendo la formación de glóbulos ATZ en el citoplasma. Reevaluados a los 6 meses, los ratones no demostraron enfermedad.

Terapia celular

Células somáticas de pacientes con déficit de a1ATP pueden ser inducidas como células madre pluripotentes (iPSCs) que generan células como los hepatocitos (iHeps). Estos hepatocitos iHeps pueden ser tratados con vectores lentivirales de hRNA hairpin corta (shRNAs) dirigidos con la proteína ATZ, disminuyendo sus niveles en un 66%. También el uso del inhibidor JNK SP 600125 redujo la polimerización de la proteína Z. Los iHeps pueden ser usados para dirigir las terapias que simulan los diferentes fenotipos de a1ATP.

La utilización de células madre ha demostrado ser superior a la transferencia de genes porque aquellas son más específicas para el paciente que los genes correctores ex vivo. La utilización de zinc finger nucleasas (ZFN) y el sistema CRISPR/Cas9 junto con vectores dirigidos a los tejidos de la enfermedad en conjunto,

ofrecen curas potenciales para el déficit de a1ATP y otras enfermedades hepáticas metabólicas monogénicas.

En teoría, la infusión de células es más segura y menos invasiva que el trasplante de un órgano, pero aún hay preguntas sin responder en los estudios con animales y enfermos con a1ATP.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad hepática por déficit de a1TP es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en el cromosoma 14 y en el gen 1 ATP (SERPINA).

2. La enfermedad hepática es diferente en su fisiopatología a la pulmonar, ya que la primera se debe a un trastorno en el desdoblamiento de la proteína Z dentro de la célula hepática aún de causa no definida, y que va a deteriorar el hígado por la acumulación o precipitación de esta proteína, manifestándose en la biopsia hepática como glóbulos PAS diastasa positivos.

3. La enfermedad hepática es rara y se puede presentar en neonatos, niños y adultos. En neonatos como una hepatitis colestásica y en niños y adultos como una cirrosis tardía.

4. Si se piensa en enfermedad hepática por déficit de a1ATP, se recomienda primero cuantificar en sangre la enzima a1ATP, que debe ser mayor a 120 mg/dL. Por tratarse de un reactante de fase aguda, se elevará si hay alguna inflamación, lo que ocurre cuando las transaminasas se encuentren encima del valor normal. Debe solicitarse entonces un fenotipo por a1ATP, que por medio de electroforesis y suero del paciente definirá si es Z o M o S. Si aún los niveles de a1ATP no concuerdan con el fenotipo, se solicita un genotipo de los alelos específicos por análisis molecular, sea por genotipificación o secuenciación.

5. Es importante saber que en esta enfermedad el diagnóstico no suele ser considerado en los adultos porque su evolución la mayoría de veces es asintomática y con poca manifestación de trastornos clínicos y bioquímicos hepáticos, como una leve elevación de transaminasas y GGTP que evoluciona a fibrosis importante en forma progresiva y silente, y que es detectada solo por la disminución progresiva de plaquetas y el aumento del tiempo de protrombina. Muchos de estos casos están asociados a otras enfermedades hepáticas comunes como esteatosis hepática, hepatitis tóxica por alcohol o medicamentos de uso crónico o, en general, cualquier otra enfermedad hepática crónica.

6. La biopsia hepática debe solicitarse siempre con la tinción PAS-diastasa para poder ver los glóbulos característicos de esta enfermedad.

7. El tratamiento utilizado para la enfermedad pulmonar no es efectivo para la enfermedad hepática. El tratamiento definitivo para esta última es el trasplante hepático, que se realiza de acuerdo con los criterios establecidos para trasplante.

8. Varios tratamientos médicos están en fase de estudio. Son importantes los que actúan sobre la autofagia de la proteína A1ATP que se deposita en los hepatocitos, como

la Carbamazepina y otros. El uso de células madre y la transferencia de genes son otras vías en desarrollo para lograr la cura de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carey EJ, Iver VN, Nelson DR. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1- antitrypsin deficiency-related cirrhosis. Liver Traspl 2013;19:1370.

2. Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, et al. Liver test results do not identify liver disease in adults with a(1)-antitrypsin deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1278.

3. Clark VC, Marek G, Liu C, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. J Hepatol 2018;69:1357.

4. Crowther D, Belorgey D, Miranda E, Kinghorn K, et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. Eur J Hum Genet 2004;12:167-72.

5. Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ, et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. Am J Respr Crt Care Med 2013;187:502.

6. De Meo DL, Silverman EK. Alpha 1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004;59:259.

7. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. Am J Gastroenterol 2008;103:2136.

8. Frazier G, Siewertsen MA, Hofker MH, et al. A null deficiency or alpha 1-antitrypsin. J Clin Invest 1990;86:1878.

9. Graham A, Hayes K, Weidinger S, Newton C, et al. Characterisation of the alpha-1-antitrypsin M3 gene, a normal variant. Hum Genet 1990;85:381-2.

10. Greulich T, Nell C, Hohmann D, et al. The prevalence of diagnosed a1-antitrypsin deficiency and the comorbidities: results from a large population-based database. Eu Respir J 2017;49.

11. HGNC Database, HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridge CB10 1SD, United Kingdom. Disponible en: www.genenames.org [Última actualización: 14/3/2020] [último acceso: 3/2020].

12. Kelly E, Greene C, Carroll T, McElvaney N, O'Neill S. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Respiratory Medicine 2010;104:763e772.

13. Kemmer N, Kaiser T, Zacharias V, Neff GW. Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation. Transplant Proc 2008;40:1492.

14. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: * 107400: 20/07/2016: WWW URL: https://omim.org/ [Último acceso: 3/2020].

15. Mitchell E, Khan Z, Liver Disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current approaches and future directions. Curr

Pathobiol Rep 2017;5:243-52.

16. Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM, Brenner DA. Diagnosis and management of patients with a1-antitrypsin (A1AT) deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:575.

17. Pereira V, Gaspar R, Simoies C, et al. Role of alpha-1 antitrypsin genotypes in the progression of adult liver disease. J Hepatol 2018;68,Supp. 1:S618.

18. Pérez M, Brizuela R, Montero T, Infante M, Franco S, Duarte N. Déficit de alfa-1 antitripsina. Rev Cub Med Mil 2006;35(1).

19. Perimutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell B C. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. Hepatology 2007;45:1313.

20. Ramírez W, Hevia F, Rojas M, Brenes F, Alfaro E, Sauma J, Saborío M, Jiménez M, Camacho N, Alvarado D. Déficit de alfa-1 antitripsina, una causa de hepatopatía crónica comúnmente insospechada en el adulto: presentación de 9 casos con revisión de literatura. Rev Gastroenterol Peru 2019;39(2):127-31.

21. UptoDate. Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. Updated April 09,2020.

22. Zerimech F, Hennache G, Bellon F, Barouh G, et al. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for a1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. Clin Chem Lab Med 2008;46(2):260-3.

SECCIÓN III

Cirrosis hepática y sus complicaciones

Hemorragia por várices esofágicas

HUGO CEDRÓN CHENG ▲, GÜNTHER PAUL POPPELE MOLINA ▲

Paciente varón de 58 años con diabetes tipo II acude a emergencias por presentar hematemesis recurrente y melena. Tiene diagnóstico previo de cirrosis hepática por abuso de alcohol. Hace un año tuvo un episodio de hemorragia digestiva alta variceal que fue controlado mediante ligadura endoscópica con bandas de várices esofágicas. Ha continuado bebiendo aproximadamente una botella de vino diario. Su medicación actual incluye Metformina 850 mg c/12 horas y Espironolactona 100 mg/día.

En el examen físico el paciente muestra los siguientes signos vitales: presión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto, saturación de oxígeno de 94% y temperatura de 35.8 °C. Presenta palidez marcada, piel fría y sudorosa, edema en miembros inferiores, ictericia leve y múltiples telangiectasias en el rostro y el tórax superior, además de ascitis moderada. El paciente se encuentra agitado, pero con discurso coherente y sin asterixis.

Investigaciones realizadas:

- Hb 5 g/dL, recuento leucocitario $3.8x10^3$/L, recuento de plaquetas $80x10^3$/L
- Na 132 mmol/L, K 4.8 mmol/L, urea 70 mg/dL, creatinina 1.4 mg/dL
- TGO 70 U/L; TGP 50 U/L; albúmina 2.5 g/dL; bilirrubina sérica 3.1 mg/dL, GGT 340 IU/L, fosfatasa alcalina 130 IU/L, INR 2.5
- La endoscopía alta evidencia 4 cordones varicosos grandes, uno de ellos con sangrado activo. Se colocan 5 bandas elásticas con buenos resultados. La endoscopía se realiza a las 6 horas de la admisión, una vez que el paciente fue estabilizado en UCI.

PREGUNTA 1
¿Cuál es el manejo más apropiado previo a la endoscopía y la terapia posterior?

El manejo inicial inmediato incluye (figura 1):

- Corrección de la hipovolemia y transfusiones de hemoderivados
- Antibióticos profilácticos
- Agentes vasoactivos
- Tratamiento endoscópico
- Tratamiento y prevención de la encefalopatía hepática

Idealmente, todo paciente con sospecha de hemorragia digestiva alta (HDA) variceal debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos o unidad de sangrantes para una monitorización estrecha.

Corrección de la hipovolemia

La restauración de la volemia debe iniciarse de forma inmediata con el objetivo de conseguir la estabilidad hemodinámica y asegurar una buena perfusión y oxigenación de los tejidos. Se debe procurar la administración de fluidos cristaloides +/- transfusiones mediante la colocación de una línea periférica doble gruesa, y si resulta insuficiente, mediante una línea central. No se ha demostrado la superioridad del uso de coloides (p. ej. Gelafundina) sobre el de cristaloides para la restauración de volumen.[1] A pesar de que la presión portal se correlaciona con el volumen plasmático, durante la fluidoterapia se debe procurar mantener una presión venosa central en rango normal (0-5 cm de H20 medido en la aurícula derecha) para evitar la hipovolemia, la que representa una causa común de fallo renal en estos pacientes. El objetivo de la reposición de volumen es alcanzar una presión sistólica mayor de 90 mmHg y una frecuencia cardiaca <100 latidos/min.

En los pacientes con trastorno de conciencia marcada, casi siempre en contexto de exacerbación de una encefalopatía hepática, y/o en aquellos con hematemesis masiva, debe considerarse la protección de la vía aérea (intubación orotraqueal).[2]

La pérdida sanguínea debe ser reemplazada con paquetes globulares. La administración de paquetes globulares requiere una monitorización constante debido a que la sobrecarga de volumen puede generar hipertensión portal de rebote y precipitar un resangrado.[3-5]

Una estrategia de transfusión restrictiva se asocia a menor mortalidad, requerimientos transfusionales y complicaciones. La transfusión restrictiva hace referencia al inicio de la transfusión con valores de hemoglobina de 7 g/dL con el propósito de mantenerla entre 7 y 9 g/dL.[6]

A la luz de la evidencia actual disponible, la guía de Baveno VI señala que no puede emitir recomendaciones en relación al manejo de trombocitopenias y coagulopatías, y que los valores de INR no son un indicador fiable del estado de coagulación en el paciente cirrótico.2 La guía británica recomienda, con bajo grado de evidencia y solo en los casos de pacientes con sangrado activo, transfundir plaquetas si los valores son menores de 50x103/L, ofrecer transfusión de plasma fresco congelado si el INR es >1.5 y administrar concentrado de complejo protrombínico a los pacientes con warfarina.[7]

Antibióticos profilácticos

Ante la sospecha de HDA variceal es obligatorio usar antibióticos precozmente, incluso sin que se haya detectado un foco infeccioso, con la finalidad de reducir el riesgo de infecciones bacterianas, la recurrencia del sangrado y la mortalidad.[8,9]

La bacteriemia es frecuente durante un episodio de sangrado agudo por várices.

Las infecciones más comunes en este contexto son la peritonitis bacteriana espontánea, la infección del tracto urinario y la neumonía. Las bacterias gramnegativas, en especial Escherichia coli, son las más habituales en los cultivos.

La terapia empírica con cefalosporinas de tercera generación —como la Ceftriaxona a dosis de 1 g EV/día— es la más aceptada con una duración de al menos cinco días (máximo 7 días), aunque los antibióticos que pueden utilizarse son diversos y su elección se debe basar en los patrones de susceptibilidad local y disponibilidad.[10]

Agentes vasoactivos

La medicación vasoactiva debe iniciarse tan pronto se tenga la sospecha de sangrado variceal. Esta medicación causa vasoconstricción esplácnica y, con ello, reduce la presión venosa portal hasta obtener la hemostasia.

Existen diversos agentes vasoactivos y su elección dependerá de la disponibilidad local, teniendo en cuenta que la Terlipresina ha sido el único fármaco que ha demostrado reducir la mortalidad por cualquier causa cuando se compara con placebo.[11] La duración recomendada del tratamiento es de 5 días porque en este periodo ocurre la mayor parte de resangrados tempranos.

La medicación vasoactiva ha probado disminuir la incidencia de sangrado activo, los requerimientos transfusionales y la mortalidad por cualquier causa a 7 días.[12] La eficacia de la terapia vasoactiva mejora significativamente cuando se combina con terapia endoscópica. Sin embargo, no existen diferencias importantes en términos de hemostasia cuando se comparan entre sí los distintos agentes vasoactivos más empleados (Terlipresina, Somatostatina y Octreótido).[13] La tabla 1 resume las pautas de tratamiento de los fármacos mencionados.

Se ha descrito casos de hiponatremia

TABLA 1. *Agentes vasoactivos.*

Fármaco	Vía de administración	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Duración del tratamiento
Terlipresina	Endovenoso	2 mg en bolo cada 4 horas durante las primeras 48 horas	1 mg cada 4 horas	3-5 días*
Somatostatina	Endovenoso	250 ug en bolo***	250 ug/hora en infusión continua**	3-5 días*
Octreótido	Endovenoso	50 ug en bolo***	50 ug/hora en infusión continua	3-5 días*

** Las guías AASLD proponen tratamiento de 2 a 5 días de duración, relegando los tratamientos más cortos para sangrados más leves. La guía EASL propone tratamiento de 3 a 5 días, sin mayores especificaciones.*
*** La guía EASL indica que se puede incrementar la infusión a 500 ug/hora.*
**** La guía EASL señala que se puede colocar bolos adicionales en caso de sangrado continuo.*

con el uso de Terlipresina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de sodio en caso de emplearla.[2] En EE. UU. no está disponible la Terlipresina y la guía de manejo de la hemorragia variceal de la Asociación Americana de Endoscopía Gastrointestinal (ASGE por sus siglas en inglés) recomienda como primera opción el uso de Octreótido[14].

Terapia endoscópica para la hemorragia digestiva variceal

Una vez estabilizado el paciente, se debe realizar la endoscopía alta dentro de las primeras doce horas de la presentación del sangrado, o de preferencia inmediatamente después de la estabilización hemodinámica.15,16 En ausencia de contraindicaciones (prolongación del segmento QT) se puede considerar la infusión de Eritromicina (250 mg EV) 30 a 120 minutos antes del procedimiento, para mejorar la visualización endoscópica.[2] En los pacientes con encefalopatía hepática marcada puede ser necesaria la intubación orotraqueal para proteger la vía aérea.

El primer objetivo de la endoscopía alta es el diagnóstico, porque hasta un 30% de casos de sangrado digestivo alto en pacientes cirróticos tiene una causa no variceal[2], y realizar la terapéutica hemostásica si correspondiese.

Debido a su alta efectividad y bajo grado de complicaciones, la terapia endoscópica inicial es la ligadura con bandas, y debe hacerse en el mismo procedimiento endoscópico que identifica el sangrado variceal. Actualmente, todos los kits comerciales de bandas permiten colocar múltiples bandas sin necesidad de reintroducir el endoscopio.

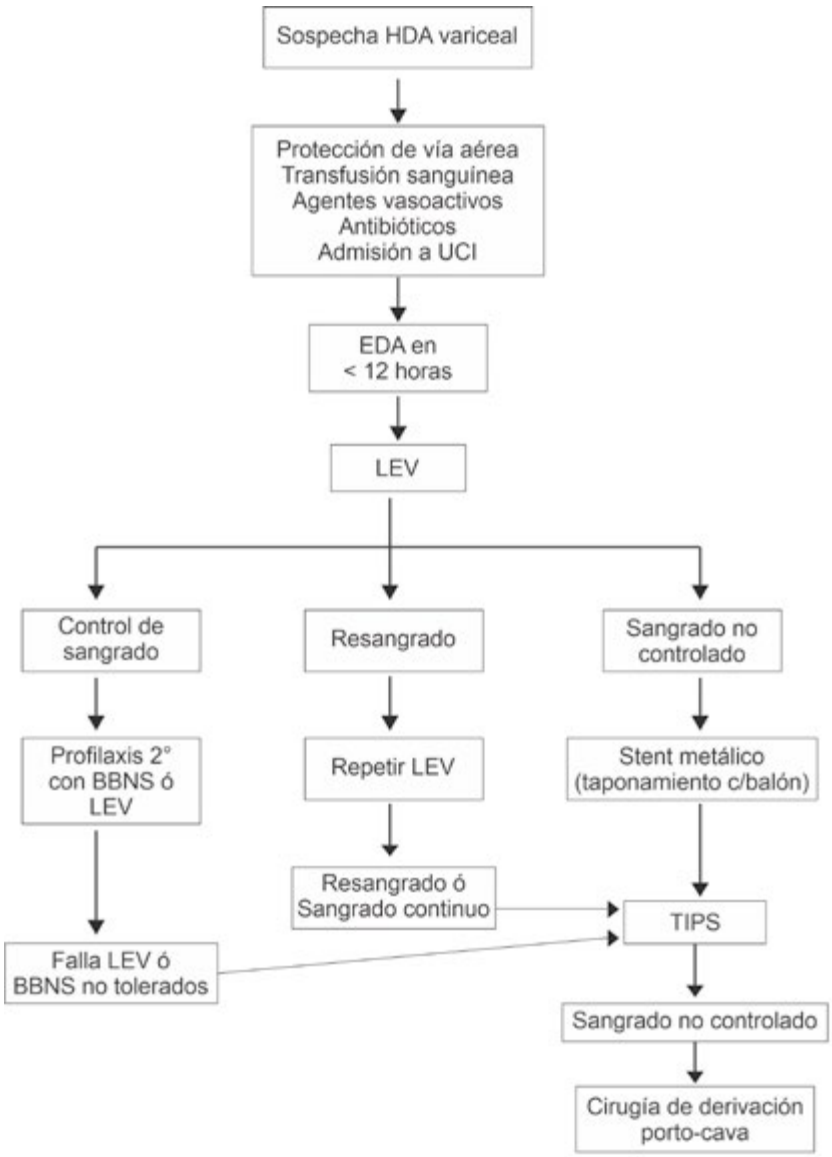
La alternativa a la ligadura es la escleroterapia, que consiste en la inyección de un esclerosante como la Etanolamina directamente en la variz sangrante. La escleroterapia es también altamente efectiva, pero tiene una tasa de complicaciones mayor y debe reservarse para los casos en que no sea factible el uso de bandas.[17]

En el metaanálisis de siete estudios randomizados con 547 pacientes, la ligadura de várices fue similar a la escleroterapia en el control del sangrado (89% frente a 88%, OR 1.14, 95% IC 0.44-2.9).18 Sin embargo, la ligadura de várices fue superior a la escleroterapia en el número de resangrados (31% frente a 47%, OR 0.52, IC 0.37-0.74), muertes (24% frente a 32%,OR 0.67 95% IC 0.46-0.98) y la formación de estenosis (0 frente a 11%, OR 0.1, 95% IC 0.03-0.29).[18]

Si se logra controlar el sangrado con ligaduras, se recomienda repetir el procedimiento en el lapso de una a ocho semanas, y volverlo a hacer hasta lograr la erradicación de las várices. Los controles endoscópicos se realizan cada tres a seis meses.[15]

La combinación de terapia endoscópica y uso de agentes vasoactivos es más efectiva en el control del sangrado que cualquiera de estos dos métodos de hemostasia por separado, porque junta el efecto hemostásico local de la ligadura y el efecto hipotensivo portal de los fármacos.[19] La figura 1 muestra el algoritmo propuesto.

FIGURA 1. *Algoritmo para el manejo de la HDA variceal.*



UCI, Unidad de cuidados intensivos; EDA, endoscopía digestiva alta; LEV, ligadura endoscópica de várices; BBNS, betabloqueadores no selectivos; TIPS, derivación portosistémica intrahepática transyugular.

Prevención de la encefalopatía hepática

Hay estudios que sugieren que el uso de lactulosa o Rifaximina puede ayudar a prevenir la enfecalopatía hepática en los pacientes con cirrosis y HDA; sin embargo, la guía Baveno VI no hace una recomendación formal al respecto por falta de estudios claros del riesgo/beneficio de su uso.

En caso de precipitación de una encefalopatía hepática aguda en los pacientes con HDA, las guías AASLD recomiendan lactulosa a dosis de 25 cc c/12 horas hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas diarias.[2,17]

Luego de la endoscopía se deberían indicar inhibidores de la bomba de protones (IBP), porque la supresión ácida reduce el riesgo de sangrado de las úlceras esofágicas luego de la ligadura de várices. El uso de IBP debe continuar hasta la erradicación de las várices.

PREGUNTA 2
¿Cuáles son los predictores de fallo en el control del sangrado variceal?

La hemorragia digestiva por várices tiene dos fases: la aguda y la tardía. La fase aguda es la del inicio del sangrado. El 50% de los sangrados variceales se detiene espontáneamente en comparación con otras causas de sangrado, en que el 90% cede sin tratamiento. De los sangrados que ceden espontáneamente, un tercio de los originados por várices resangrarán precozmente (dentro de las seis semanas) y el 70% a largo plazo.20 El mayor riesgo de resangrado se presenta entre las 48 y 72 horas del inicio del sangrado. Más del 50% de todos los resangrados tempranos ocurren en los primeros diez días. El período de alto riesgo de resangrado luego del cese de la hemorragia comprende las seis semanas posteriores. El riesgo de sangrado y muerte de los pacientes que sobreviven a las seis semanas posteriores a una hemorragia variceal es similar al de los pacientes que nunca sangraron.

La hipertensión portal aumenta proporcionalmente al incremento de la severidad de la cirrosis hepática. La gradiente de presión venosa hepática es una medida de la severidad de la hipertensión portal y se evidencia como el mejor predictor disponible de riesgo de resangrado.

La medición de una presión venosa hepática en cuña o enclavada (PVHC) ≥20 mmHg obtenida en las primeras las 24 horas de la admisión se asocia a mayor riesgo de resangrado precoz y muerte.[21] Si bien esta medición está disponible solo en pocos centros especializados, la clasificación de Child-Pugh ha probado ser útil como herramienta de estratificación de riesgo de resangrado, demostrándose que el 80% de pacientes Child C tienen una PVHC ≥20 mmHg[22,23].

Un estudio retrospectivo realizado en dos hospitales de Lima determinó un 32,2% de resangrado variceal durante las seis primeras semanas del sangrado inicial, y un 22,56% de resangrado tardío (con un seguimiento no definido por el estudio)[24].

Aparte de la cirrosis avanzada descompensada (Child C), los otros dos principales predictores de mortalidad a las 6 semanas señalados por el documento de Baveno VI son el MELD

actualizado con alta puntuación (MELD >19 asociado a 20% de mortalidad) y el fracaso en el primer tratamiento hemostásico.

Otros factores asociados a resangrado encontrados fueron: transfusiones múltiples y anemia severa al momento del ingreso[24], edad mayor de 60 años, cirrosis debida a enfermedad alcohólica, sangrado digestivo severo inicial (presencia de shock), trombocitopenia, encefalopatía, ascitis, sangrado activo al momento de la endoscopía, sangrado de várices gástricas, várices esofágicas grandes, gradiente de presión variceal alta y falla renal.[2,8,19]

PREGUNTA 3
¿Se podría considerar la colocación de un TIPS temprano preventivo al paciente?

Nuestro paciente se estratifica como Child B y con sangrado activo al momento de la endoscopía. Según las guías, sí se podría considerar para TIPS precoz, pero a la luz de los últimos estudios probablemente sería controversial.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) permite descomprimir parcialmente el sistema portal creando un shunt intrahepático entre la vena portal y venas hepáticas, con la ventaja de no requerir cirugía para su colocación.

En el ensayo clínico randomizado de García Pagán et al., que compara el uso de TIPS con cubierta e-PTFE de forma precoz luego del tratamiento médico estándar (colocado en primeras 72 horas de admisión) en los pacientes de alto riesgo de resangrado o control de sangrado (pacientes con hipertensión portal severa con Child Pugh B/C) frente al tratamiento médico estándar únicamente (ligadura+fármacos), mostró que el grupo randomizado a TIPS precoz presentó menos fallo en el control de la hemorragia (12% frente a 50%) y mayor supervivencia (38% frente a 11%).[25]

En esta misma la línea, el TIPS preventivo precoz (a menos de 72 horas de la endoscopía terapéutica exitosa) con la finalidad de prevenir el resangrado y mejorar la supervivencia es propuesto por diferentes guías para aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo de resangrado (aquellos con Child C o Child B con sangrado activo al momento de la endoscopía).[25]

Sin embargo, hay que destacar que en el metaanálisis de Deltenre et al. y en el estudio de Cornejo et al. se señala que solo los pacientes Child C (<14) mostraron mayor supervivencia con TIPS preventivo precoz, pero no así los pacientes con Child B, independientemente de la presencia de sangrado activo al momento de la endoscopía.[26,27]

PREGUNTA 4
¿Cuál es la definición de resangrado?

Se considera un resangrado o falla al tratamiento de la hemorragia variceal aguda cuando el paciente muere o se presenta alguno de los siguientes criterios: hematemesis fresca luego de dos horas del inicio de la terapia endoscópica, desarrollo de choque hipovolémico o descenso de la hemoglobina mayor de 3 g/dL dentro

de las veinticuatro horas. Entre el 10 al 20% de los pacientes sometidos a terapia endoscópica puede presentar resangrado.

Desafortunadamente, a las 8 horas de su estancia en UCI el paciente presenta hematemesis franca y nueva caída de hemoglobina a 5 g/dL. Es sometido a una nueva endoscopía, pero el especialista no logra controlar el sangrado. En esta nueva fase, el paciente recibe hasta 6 paquetes globulares pero persiste taquicárdico e hipotenso.

PREGUNTA 5
¿Qué manejo debería considerarse en el escenario expuesto?

El paciente presenta resangrado variceal no controlado a pesar del tratamiento médico y endoscópico. Este paciente sería mejor tratado con TIPS recubierto con PTFE como técnica de rescate precoz (dentro de 24 horas) (figura 1).

Los avances en el tratamiento endoscópico y farmacológico han permitido controlar mejor el sangrado variceal, pero no llegan a controlarlo en 10 a 20% de los pacientes y la mortalidad a treinta días en los pacientes con cirrosis hepática Child C es de 32%. El TIPS es una medida bastante efectiva para manejar el sangrado variceal, con una tasa reportada de hemostasia inmediata de 93% y una tasa de resangrado a 30 días de entre 7 y 30%.

El TIPS de rescate aplica para pacientes con várices sangrantes no controladas o el resangrado severo a pesar de una adecuada terapia endoscópica y farmacológica[2].

Es importante destacar que el resangrado variceal no controlado que ocurre en los primeros 5 días a pesar de tratamiento estándar (ligadura + agentes vasoactivos) no necesariamente implica per se la colocación de TIPS. Por ejemplo, los pacientes con cirrosis Child A y resangrado que no sea considerado de riesgo vital podrían ser tratados con taponamiento con balón y nuevas sesiones posteriores de ligadura con bandas, y generalmente no van a requerir un TIPS. Por otro lado, aquellos pacientes con hepatopatía avanzada que acuden con un único sangrado masivo y han tenido hemostasia endoscópica fallida en una única ocasión y requieren taponamiento con balón, podrían ser mejor tratados con TIPS de forma temprana en lugar de ser sometidos a una segunda sesión de terapia endoscópica.[28]

El 75% de los pacientes que requieren TIPS como terapia de control de sangrado son Child-Pugh C. Un puntaje Child-Pugh superior a 9 ha sido identificado como un factor de riesgo independiente de muerte con una razón de riesgo de 1.45 por cada punto adicional en dicho puntaje.[29,30] Sin embargo, la mortalidad a seis semanas entre los pacientes tratados con TIPS de rescate por sangrado no controlable es tan alta como 35%, lo que se explica por la severidad de la enfermedad hepática o la disfunción de órganos secundaria asociada a hipotensión, infección y aspiración que ocurrieron durante el sangrado.[29]

Las contraindicaciones absolutas para la colocación de TIPS incluyen insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar severa, infecciones sistémicas

no controladas, obstrucción biliar no resuelta, insuficiencia tricuspídea severa. Las contraindicaciones relativas son: hepatocarcinoma, trombosis crónica y organizada de la vena porta, coagulopatía severa, obstrucción de todas la venas hepáticas y encefalopatía hepática. En los pacientes con cirrosis muy avanzada (Child-Pugh C, MELD >22, bilirrubina >3 mg/dL) no está claro el beneficio del TIPS en lo que respecta a supervivencia.[28]

Si bien en la mayoría de pacientes a los que se les coloca TIPS se controla la hemorragia digestiva, la real interpretación de este resultado es difícil por lo heterogéneo de la población y la dificultad para incluir pacientes con sangrado activo.

Una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la colocación de TIPS es la exacerbación o desarrollo de encefalopatía hepática, que sucede en un 30-40% de pacientes, describiéndose una encefalopatía hepática crónica recurrente incapacitante hasta en 5-10% de pacientes.[31,32]

Otras complicaciones agudas descritas son arritmias cardiacas, obstrucción de la vena hepática, migración del stent, trombosis del shunt, hemobilia, hemoperitoneo, falla cardiaca, isquemia hepática, sepsis. Entre las complicaciones crónicas se incluye el deterioro de la función hepática (10%), la trombosis de la vena porta, la disfunción del stent.

El resangrado luego de la colocación de TIPS se debe a la recurrencia de la hipertensión portal, que puede generarse por trombosis del TIPS, retracción del stent, estenosis del stent o el desarrollo de insuficiencia cardiaca derecha.[30]

Los pacientes en los que falla el TIPS, con anatomía alterada debido a una cirugía previa o anomalías congénitas pueden ser directamente tratados mediante un shunt intrahepático portocava dirigido por ultrasonografía directa.

El DIPS es un tipo de TIPS modificado que consiste en una punción percutánea ecodirigida desde la vena cava inferior hasta la vena cava a través del lóbulo caudado del hígado.[33]

Desafortunadamente, no se contaba en el momento con un radiólogo intervencionista para la realización de TIPS.

PREGUNTA 6

¿Qué medidas pueden tomarse en caso de sangrado variceal no controlado como puente para terapias más definitivas como colocación de TIPS o cirugía?

a) Taponamiento con balón

Es una medida temporal en caso de sangrado no controlado que debe considerarse como un tratamiento puente hasta poder instituir un tratamiento más definitivo (p. ej. TIPS precoz). Esta medida de rescate no debe usarse por más de 24 horas debido a que puede generar complicaciones y por la alta tasa de resangrado una vez que se desinfla el balón. Además, debe realizarse con monitorización en UCI y considerar la intubación del paciente.[2]

El taponamiento con balón no es efectivo si en las dos horas siguientes a su uso no se obtiene hemostasia, en cuyo caso se debe intentar otras opciones.[34]

El balón más empleado para el taponamiento es el tubo de Sengstaken-Blakemore. Usualmente es suficiente con inflar solo el balón gástrico (con 250 cc de agua y 50 cc de contraste radiológico) para detener la hemorragia. En los casos raros en que se deba inflar también el balón esofágico, se debe monitorizar estrechamente la presión del balón y desinflarlo regularmente. Los protocolos de enfermería deben incluir un control regular de la aspiración del puerto gástrico y esofágico y alertar en caso de volumen de aspirado sanguinolento en aumento de cualquier puerto.

El taponamiento con el tubo de Sengstaken-Blakemore permite controlar el sangrado temporalmente por compresión directa de las várices a nivel de la unión esófago-gástrica en 40 a 90% de los casos. La posibilidad de control de la hemorragia depende de la selección del paciente, el uso de terapia farmacológica concomitante y la experiencia del personal en el uso de estos tubos.

Los principales problemas de este método son el alto porcentaje de resangrado una vez desinflado el balón (hasta 50%) y el elevado riesgo de laceraciones y ruptura esofágica. La colocación del balón debe considerarse como una medida temporal hasta conseguir un tratamiento más definitivo.

b) Stent metálico autoexpandible recubierto

La colocación de un stent metálico recubierto autoexpandible a nivel esofágico constituye una alternativa endoscópica a los tratamientos de rescate como el taponamiento con balón o el TIPS en caso de sangrado variceal no controlado a pesar del tratamiento estándar con ligadura y agentes vasoactivos. El stent consigue la hemostasia al desplegarse en el esófago y comprimir las várices.

Se ha diseñado un sistema específico para el tratamiento del sangrado variceal que emplea un stent de nitinol autoexpandible completamente recubierto de 25 x 13.5 mm (SX-ELLA Danis Stent, Ella-CS, Hradec Králové, República Checa) que puede desplegarse sin necesidad de fluoroscopía y solo mediante visión endoscópica. El stent se retira luego de 2 semanas, por tanto puede considerarse como un tratamiento puente para ligaduras endoscópicas posteriores o la colocación de TIPS.

La ventaja del stent sobre el taponamiento con balón es que tiene una menor tasa de complicaciones y de requerimientos transfusionales. Un ensayo clínico aleatorizado que compara el uso del stent con el taponamiento con balón mostró que la colocación del stent tuvo mayor éxito terapéutico (66% frente a 20%), menos resangrado a 15 días (52% frente a 77%) y menos eventos adversos (8% frente a 52%), pero no se demostró diferencias en la supervivencia a 6 semanas.[35]

Eventos adversos descritos con esta modalidad de tratamiento son:

migración del stent (28%), resangrado (16%) y úlceras.

En el metaanálisis de Shao et al., que incluye 80 casos de HDA variceal refractaria en los que se colocó stent esofágico como tratamiento de rescate, se describe un éxito terapéutico de 93.9%, con una tasa de resangrado de 13.2% y de mortalidad de 34.5% (solo 12.6% murieron por sangrado no controlado).[36]

Por su menor tasa de complicaciones comparado con el taponamiento con balón, el stent autoexpandible se perfila actualmente como mejor opción que el balón en caso de HDA variceal no controlada.

PREGUNTA 7
¿Cuál es el rol de la cirugía en el tratamiento del sangrado variceal no controlado?

Cuando una hemorragia digestiva aguda por várices persiste pese a todos los tratamientos no quirúrgicos posibles, la cirugía es una opción. El paciente ideal para cirugía es aquel que tiene una función hepática preservada que falla a la terapia endoscópica. La cirugía de derivación de emergencia es efectiva en el control de la hemorragia y la prevención del resangrado, pero se asocia con una mortalidad del 50%. Muchos pacientes fallecen con insuficiencia hepática o complicaciones de la cirugía a pesar de la hemostasia. Los pacientes con hemorragia severa, ascitis a tensión, coma, neumonía aspirativa, insuficiencia renal y sepsis son los que tienen más riesgo de fallecer luego de la cirugía. Los pacientes con contraindicación absoluta para cirugía son aquellos con insuficiencia hepática avanzada y marcado deterioro (hepatitis severa, coagulopatía no corregible o coma hepático profundo). El estadio de cirrosis Child C no es en sí una contraindicación absoluta para cirugía; cada caso se debe evaluar individualmente. Si hay sangrado persistente, debe considerarse la colocación de TIPS y la posibilidad de trasplante hepático.

Las cirugías para el control agudo del sangrado variceal pueden dividirse en cuatro categorías:

1. Derivaciones portosistémicas no selectivas como la derivación portocava.

2. Derivaciones portosistémicas selectivas como la derivación esplenorrenal distal.

3. Procedimientos de devascularización. Descomprimen solo una parte del sistema portal y mantienen la perfusión hepática, como la transección esofágica o el procedimiento de Sugiura (devascularización de la unión gastroesofágica).

4. Trasplante hepático. Es el único tratamiento que puede corregir la hipertensión portal y la insuficiencia hepática. Las tasas de sobrevida se estiman entre 80-90% al año y 60% a los cinco años. Su uso es limitado por el tiempo de lista de espera para un órgano, los requisitos para ser candidato a la cirugía y los riesgos y mortalidad que esta implica.

Hay que tomar presente que el mayor factor asociado al éxito de la cirugía es el estado funcional del hígado más que el procedimiento seleccionado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villanueva C, Escorsell A. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. Current Hepatology Reports 2014;13(3):198-207.

2. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63(3):743-52.

3. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, Baijal SS, Baik SK, Bayraktar Y, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. Hepatol Int 2011;5(2):607-24.

4. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013;368(1):11-21.

5. Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, Pizcueta MP, Rodés J. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver: Influence of the extent of portal-systemic shunting. Hepatology 1989;9(6):808-14.

6. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2017;65(1):310-35.

7. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut 2015;64(11):1680-704.

8. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. British Society of Gastroenterology. Gut 2000;46 Suppl 3-4:III1-15.

9. Bernard B, Grangé 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(6):1655-61.

10. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal várices. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2019;10(1):1-21.

11. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002147.

12. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(11):1267-78.

13. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatology 2014;60(3):954-63.

14. Qureshi W, Adler DG, Davila R, Egan

J, Hirota W, Leighton J, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. Gastrointest Endosc 2005;62(5):651-5.

15. Qureshi W, Adler DG, Davila R, Egan J, Hirota W, Leighton J, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. Gastrointestl Endosc 2005;62(5):651-5.

16. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal várices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46(3):922-38.

17. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69(2):406-60.

18. Laine L. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. Ann Intern Med 1995;123(4):280.

19. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal várices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46(3):922-38.

20. Afdhal NH, Curry MP. Early TIPS to improve survival in acute variceal bleeding. N Engl J Med 2010;362(25):2421-2.

21. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. Gastroenterology 1999;117(3):626-31.

22. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. J Hepatol 2008;48(2):229-36.

23. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Bennato R, Bove A, DeNucci C, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. Am J Gastroenterol 2012;107(12):1872-8.

24. Pichilingue Reto C, Queirolo Rodriguez FS, Ruiz Llenque JJ, Bravo Paredes E, Guzmán Rojas P, Gallegos López R, et al. Frequency and mortality by rebleeding in cirrhotic patients treated for bleeding esophagic várices in two hospitals in Lima Peru during years 2009 to 2011. Rev Gastroenterol Peru 2013;33(3):231-5.

25. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med 2010;362(25):2370-9.

26. Deltenre P, Trépo E, Rudler M, Monescillo A, Fraga M, Denys A, et

al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27(9):e1-9.

27. Conejo I, Guardascione MA, Tandon P, Cachero A, Castellote J, Abraldes JG, et al. Multicenter external validation of risk stratification criteria for patients with variceal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(1):132-9.e8.

28. Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V, Favelier S, Pottecher P, Hamza S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage. World J Gastroenterol 2013;19(37):6131-43.

29. Afdhal NH, Curry MP. Early TIPS to improve survival in acute variceal bleeding. N Engl J Med 2010;362(25):2421-2.

30. Bureau C, Pagan JCG, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. Liver International 2007;27(6):742-7.

31. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. Scand J Gastroenterol 2002;37(3):249-52.

32. Vangeli M, Patch D, Terreni N, Tibballs J, Watkinson A, Davies N, et al. Bleeding ectopic várices--treatment with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) and embolisation. J Hepatol 2004;41(4):560-6.

33. Ward TJ, Techasith T, Louie JD, Hwang GL, Hofmann LV, Sze DY. Emergent salvage direct intrahepatic portocaval shunt procedure for acute variceal hemorrhage. J Vasc Interv Radiol 2015;26(6):829-34.

34. 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(5):1277-91.

35. Escorsell A, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. Hepatology 2016;63(6):1957-67.

36. Shao X-D, Qi X-S, Guo X-Z. Esophageal stent for refractory variceal bleeding: a systemic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2016;2016:4054513.

Hemorragia por várices gástricas

DORA MONTEZUMA CALVO ▲, JUAN ANTONIO CHIRINOS VEGA ▲

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 65 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad presenta 12 horas de episodios repetidos de hematoquezia y un episodio de hematemesis. Al examinarla se le encuentra pálida, diaforética, taquicárdica (FC 110 latidos por minuto) e hipotensa (PA 70/40 mmHg). Se le inicia hidratación con NaCl 0.9% y se hacen exámenes de laboratorio con los siguientes resultados: hemoglobina 7 g/dL, bilirrubina 1.0 mg/dL, albúmina 3g/dL, plaquetas 120,000/mm^3, INR 1.2 y creatinina 0.8mg/dL. La paciente es estabilizada en UCI luego de la transfusión de 2 paquetes globulares. La endoscopía alta revela algunos coágulos en el fondo gástrico y evidencia una várice gástrica aislada de 10 mm con signos de sangrado reciente (lesión puntiforme de fibrina adherida a la pared variceal), la que es tratada con 4 inyecciones de 1cc de cianoacrilato sin complicaciones. La paciente evolucionó favorablemente, no hubo recurrencia de sangrado y fue dada de alta. Luego de múltiples estudios se le diagnosticó con cirrosis hepática Child-Pugh A secundaria a NASH con un MELD-Na de 10. La endoscopía alta de control a las 4 semanas mostró obturación de la várice fúndica.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva es alta (30%), y se incrementa cuando el sangrado proviene de várices gástricas (VG). A pesar de que la prevalencia y probabilidad de sangrado por várices gástricas es menor al de várices esofágicas, el sangrado variceal gástrico tiende a ser más profuso, requiere más transfusiones y está asociado a mayor mortalidad (45%).[1] Afortunadamente, la incidencia de várices gástricas en los pacientes cirróticos es relativamente baja (20%).[2]

Las guías para el manejo de las várices esofágicas son bastante claras y cuentan con respaldo científico importante. Por el contrario, existen pocos ensayos clínicos sustentados en evidencias que respalden el manejo de las várices gástricas; por lo tanto, las recomendaciones se basan en estudios pequeños, en opiniones de expertos y muchas son extrapoladas del manejo de las várices esofágicas.[3]

En este capítulo revisaremos el manejo del sangrado variceal causado por várices gástricas. Es muy importante subrayar

que la estabilización y resucitación iniciales son fundamentales para que el manejo siguiente sea exitoso y para disminuir la morbimortalidad de los pacientes. Además, apenas haya sospecha de sangrado variceal se debe iniciar la administración de drogas vasoactivas (Somatostatina/Octreotide, Vasopresina/Terlipresina).

Múltiples estudios recomiendan tener cautela en lo que respecta a las transfusiones. Un reciente ensayo clínico aleatorizado mostró que la transfusión "restrictiva" (corte de 7 g/dL para mantener la hemoglobina entre 7-9 d/dL) estuvo asociada a una disminución de la mortalidad comparada con las transfusiones "liberales" (corte de 9 g/dL para mantener la hemoglobina entre 9-11 g/dL). Además, el subgrupo "restrictivo" de pacientes cirróticos tuvo una tasa de resangrado menor.[4]

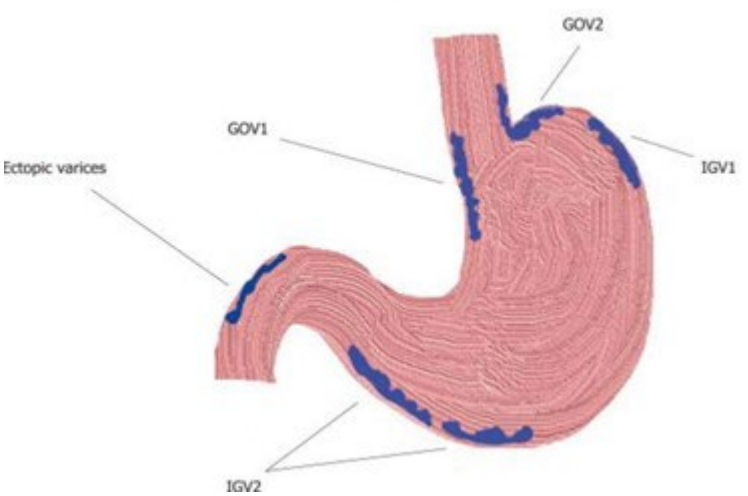
Los pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas. La profilaxis antibiótica ha mostrado disminuir este riesgo, además de reducir el riesgo de sangrado recurrente y muerte. El antibiótico de elección es la Ceftriaxona endovenosa 1 g/24 h por 7 días.[5]

La endoscopía digestiva alta se debe realizar en las primeras 12 horas de la presentación del paciente con hemorragia y, en caso de sangrado masivo, se puede colocar un balón de taponamiento (Linton-Nachlas o Sengstaken-Blakemore/Minnesota con insuflación del balón gástrico) como puente para otros tratamientos.[3]

CLASIFICACIÓN Y FACTORES DE RIESGO DE SANGRADO

La clasificación más utilizada de las várices gástricas depende de su localización dentro del estómago (figura 1).[6] Las várices esofágicas que se extienden por debajo del cardias hacia la curvatura menor se conocen como várices esófago-gástricas tipo 1 (GOV tipo 1 o GOV1) y comprenden la gran mayoría de várices

FIGURA 1. *Clasificación de las várices esofágicas de acuerdo con su localización anatómica.*



gástricas (75%). Las várices esófago-gástricas tipo 2 (GOV tipo 2 o GOV2) son aquellas que se extienden hacia el fondo gástrico y representan el 21% de VG. Las várices gástricas aisladas tipo 1 (IGV1) son que se localizan en el fondo gástrico y corresponden a menos del 2% del total de VG. A las GOV2 e IGV1 se les conoce como várices del cardias y fondo, respectivamente. Las várices gástricas aisladas tipo 2 (IGV2) son aquellas localizadas en cualquier otro lugar del estómago y son extremadamente raras en los pacientes con cirrosis. Esta clasificación inicialmente descrita por Sarin et al.1 tiene implicancias clínicas importantes en lo que respecta a incidencia, riesgo de sangrado y manejo.

El riesgo de sangrado de las várices gástricas depende de varios factores: la localización (IGV1 > GOV2 > GOV1), el tamaño, la presencia de mancha roja (red spot) y la severidad de la disfunción hepática. Cabe recalcar que las várices del fondo y del cardias son más frecuentes en los pacientes con trombosis de la vena porta o esplénica. Esos hallazgos deberían conducir a la realización de imágenes para descartar tales patologías. El sangrado por una VG está menos relacionado con el grado de hipertensión portal y más con el tamaño de la várice y la tensión de la pared variceal. Un estudio que evaluó predictores de mortalidad luego del sangrado variceal, reportó una mortalidad de várices gástricas sangrantes de 16.7% a las seis semanas[7]. Ese mismo estudio mostró que la insuficiencia renal, un puntaje elevado de MELD y Child-Pugh, el resangrado en los cinco primeros días y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica eran factores independientes asociados al aumento de la mortalidad a las seis semanas.

Otro ensayo de profilaxis primaria en 117 pacientes cirróticos con várices de cuerpo y fondo gástrico mostró un riesgo acumulado de sangrado de 16%, 36% y 44% a 1, 3 y 5 años, respectivamente[8]. Este estudio también determinó que los factores asociados a mayor riesgo de sangrado fueron: tamaño variceal mayor de 1 cm, presencia de una mancha roja y disfunción hepática significativa. De hecho, solo el 4% de VG sangraron en pacientes Child A con várices pequeñas sin estigmas de sangrado reciente, frente a 65% de pacientes Child C con várices grandes y estigmas de sangrado en la endoscopía. Las debilidades de este estudio fueron el escaso número de pacientes a los que se hizo seguimiento por más de un año y la elevada tasa de hepatocarcinoma concomitante (52%). Otro estudio similar más reciente analizó a 604 pacientes y mostró una incidencia acumulada de sangrado por VG de 4.8%, 19.9% y 23.2% a 1, 3 y 5 años, respectivamente.[9]

PROFILAXIS PRIMARIA

A la fecha no hay estudios que se encuentren analizando la prevención primaria de las várices gástricas GOV1. Por lo tanto, para este subtipo de várice gástrica se siguen las recomendaciones de las guías de manejo de las várices esofágicas.

La evidencia para iniciar profilaxis primaria para la prevención del sangrado variceal gástrico en los otros subtipos de várices gástricas es escasa. Existe solo un ensayo clínico aleatorizado publicado que evaluó la prevención del primer sangrado de várices gástricas[10]. Este pequeño estudio sugirió que la inyección con cianoacrilato era más

efectiva que el uso de betabloqueantes no selectivos (BBNS) para la profilaxis primaria de las várices gástricas. Dicho ensayo clínico prospectivo asignó pacientes (GOV2/IGV1) a recibir inyección de cianoacrilato (n:30), betabloqueo (n: 29) y observación (n: 30). Los resultados mostraron que la probabilidad de sangrado por várices gástricas fue de 13% en el grupo de cianoacrilato, de 28% en el grupo de betabloqueo (p=0.039) y de 45% en el grupo de observación (p=0.003). También mostró una disminución significativa del riesgo de mortalidad asociado al evento de sangrado en el grupo de cianoacrilato (0 eventos) y en el grupo de observación (5 eventos). Este estudio tuvo ciertas limitaciones: abarcó un número pequeño de pacientes, se realizó en un solo centro e incluyó algunas várices gástricas con bajo riesgo de sangrado (entre 10-20 mm, tortuosas y sin gastropatía hipertensiva ni signos rojos de alarma).

Tras analizar la evidencia disponible al momento y siguiendo las recomendaciones de Baveno[11], basadas en la opinión de expertos, se podría considerar la utilización de BBNS para la prevención del sangrado en GOV2 y IGV1, por ser un método no invasivo y a la vez prevenir otras complicaciones secundarias a la hipertensión portal.

No existen al momento estudios que evalúen la eficacia del TIPS, que es una derivación portosistémica intrahepática transyugular, ni del BRTO, que es la obliteración retrógrada asociada a oclusión con balón endovenoso en la prevención del primer sangrado de las várices gástricas.

MANEJO DEL SANGRADO AGUDO POR VÁRICES GÁSTRICAS

Existen varias técnicas para el tratamiento del sangrado agudo proveniente de una várice gástrica. Estas se clasifican en endoscópicas y radiológicas. Dentro de las endoscópicas, la principal es la esclerosis con cianoacrilato.[12] Se ha descrito otras técnicas como ligadura con bandas, colocación de clips y el uso de endoloops.[13] Recientemente, algunos estudios posicionan a la esclerosis combinada con el uso de coils y cianoacrilato guiado por ecoendoscopía como la terapia de elección[14]. Dentro de las técnicas radiológicas resaltan el TIPS y el BRTO.[15,16]

La revisión sistemática de Cochrane comparó la esclerosis con cianoacrilato con el resto de terapias endoscópicas (inyección de alcohol o ligadura con bandas) en el manejo del sangrado agudo del paciente con hipertensión portal. El estudio incluyó 4 ensayos clínicos controlados con un total de 365 pacientes comparando con ligadura con bandas o inyección de alcohol, y evidenció que la mayor ventaja de la terapia con cianoacrilato era la disminución de la tasa de resangrado (RR 0.6; 95% CI 0.41 a 0.88). Sin embargo, debido a la muy baja tasa de calidad de la evidencia, no se puede estimar con exactitud otras posibles ventajas como la mortalidad total y la mortalidad asociada al sangrado, entre otras.

Es muy importante tener en cuenta que la terapia de las várices gástricas con bandas es especialmente útil en las várices tipo GOV1. Si se elige esta opción terapéutica, debe limitarse a las várices gástricas lo suficientemente pequeñas como para ser englobadas de extremo a extremo en una

banda para ocluir la variz por completo. De lo contrario, al caer la banda la escara podría ocasionar un sangrado masivo del vaso subyacente no colapsado por la ligadura.[12]

Una novedad relacionada con la mejora de la efectividad del uso electivo de cianoacrilato en el tratamiento de las várices gástricas con sangrado proviene del ensayo aleatorizado realizado por Liu et al. Este estudio incluyó a 107 pacientes para recibir 2 g de Cefotiam en monodosis previa al tratamiento endoscópico frente a placebo. Los resultados mostraron menos eventos clínicos significativos en aquellos que recibieron profilaxis, siendo la tasa de fiebre, dolor y resangrado temprano de 5.7% frente a 24.1%, p=0.018, y la tasa de uso de antibióticos adicionales o resangrado dentro de los 2 meses de 7.5% frente a 20.4%, p=0.05, ambos estadísticamente significativos.[17]

Las guías actuales de manejo de las complicaciones de la hipertensión portal (Baveno VI) consideran la ligadura endoscópica únicamente para las várices gastroesofágicas GOV1. Para las GOV2, las que continúan más allá del cardias o las IGV1, el uso de cianoacrilato se ha vuelto la terapia de elección.[11]

Es importante señalar que en los últimos estudio la esclerosis de las várices gástricas con cianoacrilato muestra tasas de efectividad muy altas, cercanas al 100%, con tasas acumuladas libre de resangrado de 94,5% y 82,9% al primer y quinto año de seguimiento. Sin embargo, tiene tasas de complicación elevadas, sobre todo relacionadas con embolismos y microembolismos pulmonares, que varían entre 6.6-50% dependiendo de las series.[18,19]

Justamente para evitar el riesgo de embolismos secundarios a la inyección de cianoacrilato, en el año 2011 Binmoeller et al. idearon la combinación de la colocación de coils intravaricealmente para luego contener la inyección de cianoacrilato complementario, todo esto guiado por ecoendoscopía.[20]

Recientemente se ha publicado un estudio clínico aleatorizado y una revisión sistemática que muestran las ventajas del uso combinado de coils y cianoacrilato sobre el uso únicamente de coils en el tratamiento del sangrado agudo por várices gástricas. El ensayo clínico incluyó 30 pacientes por brazo, y el brazo de terapia combinada tuvo una tasa de resangrado de 3.3% frente a 20% en el grupo de solo coils. Otra ventaja fue que el porcentaje que no requirió reintervención adicional fue de 83.3% frente a 60%. Ambos hallazgos fueron estadísticamente significativos. El metaanálisis abarcó 23 estudios con un total de 851 pacientes; todos fueron estudios de cohortes y se pudo comparar hasta 4 grupos: EUS (ecoendoscopía)-cianoacrilato, EUS-coils, EUS-coils/cianoacrilato y endoscopía-cianoacrilato14,21. Los autores concluyeron que la eficacia de las terapias con ecoendoscopía es similar a la terapia clásica con cianocrilato, pero que la tasa de obliteración total de la variz es mayor con la ecoendoscopía (84.4%), con una tasa de embolismo de solo de 4.3% en el caso del uso combinado de coils seguidos de cianoacrilato. Es fundamental señalar que muchos autores no inyectan el cianoacrilato hasta objetivar la ausencia de fuga de contraste de la variz posterior a la colocación de los coils, característica que da mucha seguridad al operador en comparación con la inyección endoscópica de cianoacrilato, que

de alguna manera se realiza a ciegas con respecto a la formación del trombo intravariceal, que no se ve por endoscopía simple.[14,21]

Dentro de los métodos no endoscópicos de control del sangrado agudo por várices gástricas, el que recomiendan las guías es el TIPS, sobre todo en los casos refractarios y los de alto riesgo de resangrado. Uno de los cambios en la última versión del consenso de Baveno VI es el uso temprano de TIPS, dentro de las primeras 72 horas (idealmente en menos de 24 horas) en los pacientes que cumplan los siguientes criterios de alto riesgo de fallo a tratamiento: Child-Pugh C >14 o Child B con sangrado activo a pesar de tratamiento farmacológico y endoscópico.11 Su efectividad es de alrededor del 85-100%, con una tasa de encefalopatía hepática de 7-40%.[22]

La otra técnica que cada vez se utiliza más es el BRTO, que usa un shunt esplenorrenal para embolizar la várice gástrica retrógradamente desde un acceso venoso femoral, usando etanol-oleato al 5% y ocluyendo el flujo con balón para contener la esclerosis.

Si bien se requieren estudios aleatorizados, el estudio retrospectivo y comparativo entre BRTO y TIPS de Kim et al. con 27 pacientes en cada brazo muestra que ambas técnicas tienen tasas de éxito similares incluso en las várices gástricas aisladas de tipo IGV1, con tasas de resangrado de 8% frente a 7%, pero con menor tasa de encefalopatía —22% frente a 0 % p= 0.01— y tasa similar de ascitis de 4% en ambos grupos.[23]
Dos metaanálisis recientes comparan el BRTO frente al TIPS, y evidencian la gran ventaja de que el primero no produce encefalopatía, siendo 0 frente a 23.1% p <0.001. Adicionalmente, presenta una menor tasa de resangrado acumulativo que el TIPS, cuantificado en 10.6% frente a 18.7% p = 0.02, respectivamente. En contraparte, se objetivó que los pacientes con ascitis que recibieron BRTO (figura 2) mostraron un empeoramiento significativo de esta complicación frente al TIPS, siendo de 22.4% frente a 4.3% p = 0.009. Los autores recomiendan individualizar el tratamiento según las comorbilidades de cada paciente.[24]

FIGURA 2.

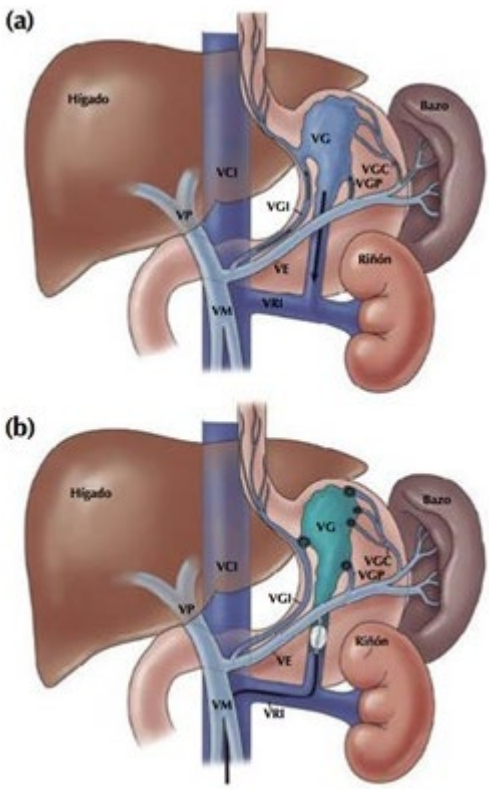


FIGURA 2. *(a) Anatomía básica venosa porto-sisténica de las várices gástricas con los shunts clásicos gastrorrenales o esplenorrenales. (b) Procedimiento BRTO (explicado en el texto) a tráves del abordaje transfemoral con balón en el shunt gastrorrenal.*

PROFILAXIS SECUNDARIA

Es importante realizar profilaxis secundaria con cianoacrilato para evitar el resangrado al extruir la goma. Por eso, siempre está indicada la endoscopía de revisión entre la segunda y cuarta semanas posteriores a la primera endoscopía de esclerosis, e incluso se debe palpar la variz con una cánula para asegurar que esté totalmente obliterada.[25] Los betabloqueantes se pueden usar concomitantemente como profilaxis, pero la evidencia que sustenta su uso es menor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatolology 1992;16:1343-9.

2. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med 2001;345(9):669-81.

3. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2017;65:310-35.

4. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013;368:11-21.

5. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding — an updated Cochrane review. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:509-18.

6. Vine LJ, Subhani M, Acevedo JG. Update on management of gastric varices. World J Hepatol 2019;11(3):250-60.

7. Teng W, Chen WT, Ho YP, Jeng WJ, Huang CH, Chen YC, Lin SM, Chiu CT, Lin CY, Sheen IS. Predictors of mortality within 6 weeks after treatment of gastric variceal bleeding in cirrhotic patients. Medicine (Baltimore) 2014;93:e321.

8. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. Hepatology 1997;25:307-12.

9. Lee CH, Lee JH, Choi YS, Paik SW, Sinn DH, Lee CY, Koh KC, Gwak GY, Choi MS, Yoo BC. Natural history of gastric varices and risk factors for bleeding. Korean J Hepatol 2008;14:331-41.

10. 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;54:1161-7.

11. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol

2015;63(3):743-52.

12. Rios Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, et al. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD 010180.

13. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. Hepatology 2001;33(5):1060-4.

14. Mohan BP, Chandan S, Khan SR, Kassab LL, et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided therapy versus direct endoscopic glue injection therapy for gastric varices: systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2020;Epub ahead of print.

15. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP 3rd, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Gastroenterology 1997;112(3):889-98.

16. Emori K, Toyonaga A, Oho K, Kumamoto M, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus endoscopic injection sclerotherapy for isolated gastric varices: a comparative study. Kurume Med J 2014;60(3-4):105-13.

17. Liu C, Ma L, Wang J, Li F, et al. Prophylactic use of antibiotics in endoscopic injection of tissue adhesive for the elective treatment of gastric varices: a randomized controlled study. J Gastroenterol Hepatol 2019;34(9):1486-91.

18. Huang YH, Heh HZ, Chen GH, Chang CS, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) injection: long term efficacy and safety. Gastrointest Endosc 2000;52(2):160-7.

19. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, et al. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(9):760-6.

20. Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection. Gastrointest Endosc 2011;74:1019-25.

21. Robles-Medranda C, Oleas R, Valero M, Puga-Tejada M, et al. Endoscopic ultrasonography guided deployment of coils and cyanoacrylate injection in gastric varices versus coiling alone: a randomized trial. Endoscopy 2020;52(4):268-75.

22. Wang ZW, Liu JC, Zhao F, Zhang WG, et al. Comparison of the effects of TIPS versus BRTO on bleeding gastric varices: a meta-analysis. Can J Gastroenterol Hepatol 2020;Epub ahead of print.

23. Kim SK, Lee KA, Sauk S, Korenblat K. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with covered stent and balloon-occluded transvenous obliteration in managing isolated gastric varices. Korean J

Radiol 2017;18(2):345-54.

24. Yu Q, Liu C, Raissi D. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric varices: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2019;Epub ahead of print

25. Garcia Pagan JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. Clin Gastroenterol Hepatol 2014:12(6);919-28.

Peritonitis bacteriana espontánea

JAVIER DÍAZ FERRER ▲, ROSSANA ROMÁN VARGAS ▲,
FRANCISCO MACHIAVELLO ROMÁN ▲

Paciente varón de 60 años con historia de cirrosis alcohólica Child B es admitido en emergencia por hemorragia digestiva alta. Sus funciones vitales son estables al ingreso. El examen físico inicial mostró leve ictericia de piel y escleras; el resto de parámetros evaluados estaba dentro de los límites normales. Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: Hb 7.5g/dL, 12,000 leucocitos/mm3 (70% PMN, 18% linfocitos), 75,000 plaquetas/mm3, creatinina sérica 1.1 mg/dL, urea 50 mg/dL, Na 132 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 102 mEq/L, TGP (ALT) 125 U/L, TGO (AST) 320 U/L, bilirrubina total 3.6 mg/dL, albúmina sérica 2.7 g/dL e INR 1.4. Se indicó Octreotide en bolo, seguido de infusión endovenosa de Octreotide 50 mcg/h, además de Pantoprazol 40 mg EV cada 12 horas y Ceftriaxona 1 g cada 24 horas como profilaxis para prevenir infecciones.

La endoscopía digestiva alta realizada 12 horas después del internamiento demostró várices esofágicas medianas con estigmas de sangrado reciente. Se practicó endoligadura. Al tercer día de hospitalización el paciente se encontraba somnoliento. Se halló asterixis y matidez desplazable en el abdomen. La ecografía confirmó la presencia de ascitis estimada en 1500 mL. Se realiza paracentesis diagnóstica y se descubre líquido amarillo citrino con 600 leucocitos/mm3 (80% PMN), gradiente de albúmina sérica-ascítica de 1.8 g/dL y aislamiento de Klebsiella pneumoniae sin resistencia antimicrobiana identificada en el antibiograma.

Se inició tratamiento para peritonitis bacteriana espontánea (PBE), corrigiendo la dosis de Ceftriaxona a 2 g EV cada 24 horas (dosis terapéutica). A las 48 horas de iniciado el tratamiento se realizó paracentesis de control para valorar la respuesta a este. El recuento de leucocitos fue de 138 cel/mm3 (38% de PMN), por lo que el tratamiento continuó hasta 5 días. La encefalopatía se resolvió y el volumen de ascitis disminuyó.

Debido al avanzado grado de enfermedad hepática del paciente, debió recibir complementariamente albúmina por vía endovenosa a razón de 1,5 g/k el primer día y 1 g/k el tercer día, a fin de prevenir el desarrollo de síndrome hepatorrenal. Fue dado de alta 7 días después de su ingreso a emergencia. No fue posible conocer la evolución de la función renal luego del alta.

EPIDEMIOLOGÍA

La PBE es una complicación frecuente de la cirrosis descompensada asociada a alta mortalidad y recurrencia. La probabilidad de que ocurra esta complicación al año del diagnóstico de la ascitis oscila entre 11 y 29% de los casos, siendo más frecuente en el escenario hospitalario que en el ambulatorio (24% frente a 3.5%). Se trata de la infección bacteriana más común que lleva a la hospitalización de un paciente cirrótico o que aparece durante su internamiento. Se reporta una mortalidad intrahospitalaria de hasta 20% de los casos.

FISIOPATOLOGÍA

En la cirrosis existe un estado de disfunción dinámica inmunológica que involucra el aumento de las citoquinas proinflamatorias y la inmunodeficiencia. La microbiota intestinal del paciente cirrótico tiene más patógenos que la del paciente no cirrótico, lo que favorece la translocación bacteriana.

El evento inicial en la fisiopatología de la PBE parece ser la translocación bacteriana del intestino delgado y el colon hacia el torrente sanguíneo. Esta ocurre como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano y defectos de la mucosa intestinal en el paciente cirrótico. Como soporte de esta hipótesis se encuentra en modelos experimentales de ascitis que la administración de antibióticos de poca absorción intestinal reduce la incidencia de PBE, además del hallazgo de enterotoxinas en el líquido ascítico de los pacientes con PBE. Las bacterias llegan a los ganglios mesentéricos, desde donde invaden la circulación sistémica. Esto, aunado a una respuesta inmune deficiente propia de la cirrosis —síntesis disminuida de las proteínas del sistema de complemento y opsonización inadecuada por las células de Kupfer— favorecen la infección del líquido ascítico que conduce a la PBE.

La alteración adquirida de los receptores tipo toll (TLR por sus siglas en inglés) y sus vías de señalización son un problema importante de la inmunodeficiencia en la cirrosis. Este fenómeno puede deberse a la exposición prolongada a las bacterias y sus patrones moleculares asociados al patógeno (PAMP), patrones moleculares asociados a los microbios (MAMP) o patrones moleculares asociados al daño (DAMP), contribuyendo al debilitamiento de las uniones estrechas y al ensanchamiento de los espacios intercelualres que aumentan la translocación bacteriana.

No está claro por qué el líquido ascítico es tan propenso a infectarse en el paciente cirrótico (en contraparte, la PBE es inusual en la ascitis no cirrótica), pero la disfunción del sistema reticuloendotelial, que incluye a los macrófagos del líquido ascítico, parecería explicar este fenómeno. Como hipótesis alternativa se ha planteado que los pacientes cirróticos con ascitis podrían tener otras infecciones (neumonía, infección de tracto urinario) que generarían bacteriemia transitoria, con eventual diseminación hematógena hacia el líquido ascítico.

MICROBIOLOGÍA

La PBE es casi exclusivamente una infección monomicrobiana del líquido ascítico. Las especies de la familia

Enterobacteriaceae son responsables de la mayor parte de infecciones: se encuentran hasta en el 80% de los cultivos aislados. Aunque en general el aislamiento de patógenos es inusual (40% de casos), este debe realizarse en frascos de hemocultivo para mejorar su rendimiento. El uso de antibióticos, incluyendo la terapia profiláctica prolongada para evitar la recurrencia de PBE o el uso indiscriminado de antibióticos, ha conllevado un cambio en el espectro microbiológico de la infección, encontrándose una mayor incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos con resistencia antimicrobiana y patógenos grampositivos (Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus). La infección por anaerobios es infrecuente y se atribuye a que el líquido ascítico contiene una alta tensión parcial de oxígeno.

CLÍNICA

El espectro clínico varía desde la infección asintomática con diagnóstico incidental de PBE durante una paracentesis, hasta los hallazgos clínicos de peritonitis como fiebre, escalofríos y dolor abdominal. A diferencia de la peritonitis quirúrgica, raramente se presentan todos los signos y síntomas simultáneamente. Debe también sospecharse PBE en el paciente cirrótico que desarrolla encefalopatía, íleo paralítico, injuria renal aguda o ascitis refractaria a tratamiento diurético óptimo, y debe además anticiparse en el paciente cirrótico que presenta hemorragia digestiva por ser esta un factor de riesgo importante para el desarrollo de PBE. Cuando se retrasa el diagnóstico y/o el tratamiento de la PBE, la progresión hacia la sepsis y el shock séptico es común.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PBE se realiza mediante paracentesis diagnóstica (figura 1). El hallazgo de más de 250 PMN/mm3 en el líquido ascítico establece el diagnóstico con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 94%, independiente del resultado del cultivo, que por lo general es negativo entre 40% y 60% según la literatura europea y entre 27% y 78% en los datos de Latinoamérica. Se han evaluado nuevas pruebas diagnósticas como la determinación de la esterasa leucocitaria en el líquido ascítico que tienen alta especificidad pero sensibilidad variable dependiendo de los parámetros de laboratorio. Además, 10 mL de líquido ascítico deben ser colocados en frascos de hemocultivo (medio aerobio y anaerobio) para mejorar el rendimiento diagnóstico microbiológico.

Es necesario tener en cuenta una consideración adicional cuando se encuentre ascitis hemorrágica (≥10,000 hematíes/UL), independientemente de la causa de la hemorragia (traumática o neoplásica): debe descontarse 1 PMN x cada 250 hematíes, dado que esta es la proporción de estos elementos en sangre.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse en función de la sospecha microbiológica. Dado que la mayoría de infecciones ocurre por bacilos gramnegativos, una cefalosporina de tercera generación como Cefotaxime o Ceftriaxona es la opción inicial usual. En el paciente con PBE no complicada (infección de la comunidad no asociada a hemorragia gastrointestinal, encefalopatía o injuria renal), se puede

considerar el uso de una fluoroquinolona oral como Ciprofloxacino o Norfloxacino, que han demostrado igual beneficio que la terapia parenteral. El inicio empírico de cefalosporinas debe reconsiderarse en el paciente que ha tenido exposición reciente a betalactámicos o que ha desarrollado PBE durante una hospitalización, anticipando la posibilidad de una infección por germen con resistencia antimicrobiana; en este escenario, el uso de Meropenem 1 g EV cada 8 horas con o sin Daptomicina 6 mg/kg EV cada 24 horas es razonable. La duración del tratamiento es materia de debate: por lo general es de alrededor de 5 días, pero debe ser guiada principalmente por la respuesta clínica. El uso de Procalcitonina para detener la terapia antibiótica puede ayudar, pero debe desestimarse en aquellos pacientes con falla renal concomitante debido a una depuración reducida de esta molécula.

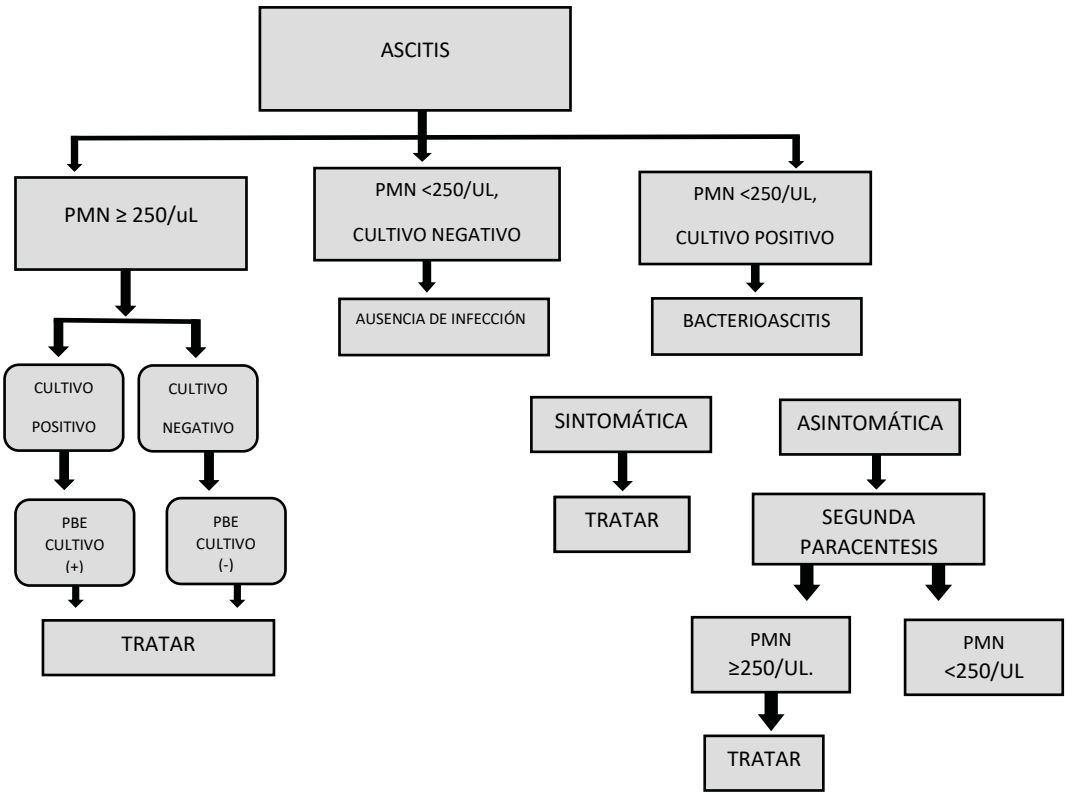
Es indispensable valorar la respuesta al tratamiento con seguimiento clínico y con paracentesis de control después de 48 horas de iniciada la terapia anti¬biótica. Debe considerarse falla terapéutica cuando hay mala evolución clínica, elevación de los PMN en el líquido ascítico o cuando la disminución de estos es menos del 25% del valor inicial en las primeras 48 horas de comenzado el tratamiento antibiótico. Las fallas en el tratamiento deben llevarnos a replantear el diagnóstico y pensar en peritonitis bacteriana secundaria o resistencia microbiana. El uso suplementario de albúmina endovenosa ha sido beneficioso en los pacientes que presentan falla renal asociada, bilirrubina total mayor a 4 mg/dL o líquido ascítico con proteínas totales menores a 1 g/dL. Esta terapia ha demostrado disminuir la incidencia de síndrome hepatorrenal en estos pacientes y debe administrase a razón de 1,5 g/k el primer día y 1g/kg el tercer día. Considerando que la PBE genera riesgo de disfunción renal, debe descontinuarse cualquier factor que contribuya a un mayor deterioro, como el uso de nefotóxicos, diuréticos o paracentesis masivas. En caso de ser necesarias las paracentesis por ascitis a tensión, no debe retirarse más de 5 litros sin utilizar albúmina como expansor plasmático para evitar una disfunción circulatoria posparacentesis. Se recomienda entre 8 y 10 gramos de albúmina por cada litro extraído.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La profilaxis antibiótica solo debe ser considerada en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar PBE o su recurrencia.

- Pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal: tie¬nen un riesgo entre 25% y 65% de desarrollar una infección bacteriana (neumonía, infección del tracto urinario y/o PBE) en los siguientes 7 días; además, la infección en estos pacientes incrementa el riesgo de resangrado. En este grupo se recomienda Ceftriaxona IV (1 gramo cada 24 horas) como profilaxis antibiótica preferentemente en cirróticos con ascitis o Child B/C.
- Pacientes con bajos niveles de proteínas en el líquido ascítico (15 g/dL) y con fun¬ción hepática y/o renal disminuida: en estos pacientes se ha demostrado que la profilaxis antibiótica con Norfloxacina (400 mg cada 24 horas) reduce el riesgo de PBE y mejora la sobrevida.
- Pacientes con un episodio previo de PBE (tasa de recurrencia del 69% en el primer año): se ha demostrado que la Norfloxacina (400 mg cada 24 horas)

FIGURA 1. *Algoritmo diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea.*



disminuye esta tasa hasta un 20%. Este tratamiento debe prolongarse hasta que el paciente no tenga ascitis o se trasplante.

Aunque podrían existir otros grupos de riesgo para el desarrollo de PBE como los pacientes cirróticos con diabetes descompensada, faltan aún estudios que demuestren esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. Aliment Pharmacol Ther 2015;41(11):116-31.

2. Diaz Ferrer J, Roman R, Ulloa V, Monge E. Diabetes como factor de riesgo para infecciones en pacientes cirróticos. Rev Gastroenterol Peru 2010;30(1):11-6.

3. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. J Hepatol 2004;41(4):522-7.

4. Holguin A, Hurtado J, Restrepo J. Una mirada actual a la peritonitis bacteriana espontánea. Rev Col Gastroenterol 2015;30(3):315-24.

5. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl

B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014;60(6):1310-24.

6. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, Mata Mdl, Planas R, et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espon¬tánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y pro¬filaxis. Gastroenterol Hepatol 2001;24(1):37-46.

7. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. Hepatology 2016;63(4):1299-309.

8. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(2):123-30.

9. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? JAMA 2008;299(10):1166-78.

Insuficiencia renal en el paciente cirrótico

IGNACIO AIZA HADDAD ▲, OSCAR MORALES GUTIÉRREZ ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 55 años de edad acude al hospital con cuadro de 4 días de evolución de dolor abdominal progresivo, astenia, adinamia, náuseas y vómitos, con alteración intermitente del estado de conciencia y fiebre de hasta 39 °C. En las semanas previas presentó aumento significativo del perímetro abdominal asociado a edema de miembros inferiores. Como antecedente, el paciente tiene diagnóstico de cirrosis de 11 años de evolución, secundaria a esteatohepatitis no alcohólica por síndrome metabólico. Tres años antes de su ingreso se le realizó elastografía y cuantificación de grasa por resonancia magnética, la que reveló fibrosis F4 y concentración hepática de grasa del 28% (normal <6%).

A su ingreso se encuentra consciente, reactivo, con encefalopatía portosistémica grado 1, deshidratación de mucosas y tegumentos, tinte ictérico, ascitis grado 3 y edema de miembros inferiores hasta la rodilla. Signos vitales: TA 92/47 mmHg, frecuencia cardiaca 105 lpm, temperatura 38.6 °C y saturación de oxígeno 90% respirando aire ambiental. Los análisis de laboratorios al ingreso muestran: bilirrubina total 3.5 mg/dL, INR 1.8, sodio sérico 132 mEq/L, plaquetas 65 x 109/L, hemoglobina 14 g/dL, leucocitos 13 x103/L, potasio sérico 5.8 mEq/L, creatinina sérica 2.7 mg/dL (creatinina sérica basal 3 meses previos 1.2 mg/dL), albúmina 2.1 g/dL, AST 94 U/L, ALT 38 U/L, BUN 75 mg/dL, calificación de MELD-Na 30 puntos, Child-Pugh 13 puntos clase C.

Los hallazgos de la paracentesis diagnóstica son compatibles con peritonitis bacteriana espontánea con leucocitos 4000 x 103/L (polimorfonucleares 70%) y gradiente de albúmina sérica-líquido de ascitis 1.8. La tinción de Gram revela la presencia de bacilos gramnegativos con el desarrollo eventual de Klebsiella pneumoniae en el cultivo de líquido. Ultrasonido renal sin evidencia de cambios estructurales o inflamatorios, sodio urinario <20 mEq/L y sedimento urinario blando. Se inicia tratamiento con reposición de volumen, Cefotaxima, retiro de los medicamentos nefrotóxicos, medidas antiencefalopatía y administración de albúmina 1 g/kg durante 48 horas. A pesar del tratamiento, la elevación de creatinina sérica (cuantificada en 3.5 mg/dL) y la oliguria persisten en el paciente, motivo por el cual se plantean otras opciones terapéuticas.

LESIÓN RENAL AGUDA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

El Club Internacional de Ascitis (ICA por sus siglas en inglés) define la lesión renal aguda (LRA) como el incremento ≥0.3 mg/dL (≥26.5 µmol/L) de la creatinina basal en 48 horas; o un incremento >50% de la creatinina basal si es que se conoce un valor anterior y se presume ha ocurrido en los 7 días previos. La enfermedad renal crónica (ERC) se define como un descenso en la tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m2 por ≥3 meses, con evidencia de daño renal estructural. Es frecuente no contar con determinaciones recientes de la creatinina sérica, por lo que se ha aceptado utilizar los valores basales de hasta 3 meses antes del evento. Cuando no se dispone de una determinación basal de creatinina, la evolución del paciente puede brindar información útil sobre la cronicidad de la insuficiencia renal.

La LRA es una complicación frecuente en los pacientes con estadios avanzados de cirrosis. La incidencia de LRA en estos pacientes que ingresan al hospital por complicaciones relacionadas con la cirrosis oscila entre 20 y 50%. En un estudio de 547 pacientes admitidos por descompensación aguda (desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía portosistémica e infección bacteriana), el 53% tenía LRA a su ingreso y otro 35% la desarrolló durante el internamiento. Hay una diferencia significativa en materia de supervivencia a los 90 días entre los pacientes cirróticos con LRA y aquellos sin LRA, reportada en 60% y 90% respectivamente.

Estadificación

Una creatinina sérica ≥1.5 mg/dL tiene implicaciones pronósticas importantes en el paciente cirrótico. Sin embargo, recientemente se considera que el grado de incremento de la creatinina con respecto a su valor basal permite estadificar más adecuadamente a estos pacientes y tomar mejores medidas en su manejo. Basado en estos criterios, el ICA ha clasificado la LRA en 3 estadios (tabla 1).

TABLA 1. *Estadificación de la LRA.*

Estadio LRA	Criterios
Estadio 1	Incremento de Crs ≥0.3 mg/dL (26.5 mmol/L o un incremento de Crs ≥1.5 a 2 veces el valor basal. Estadio 1A: Crs al diagnóstico <1.5 mg/dL Estadio 1B: Crs al diagnóstico ≥1.5 mg/dL
Estadio 2	Incremento de Crs >2 a 3 veces el valor basal.
Estadio3	Incremento de Crs >3 veces el valor basal o Crs ≥4.0 mg/dL (353.6 mmol/L) con un incremento agudo ≥0.3 mg/dL (26.5 mmol/L) o inicio de terapia de reemplazo renal.

Crs, creatina sérica.
Valores representados en porcentajes. Adaptado de Huelin et al. 2017.

TABLA 2. *Diferencias entre la LRA estadios 1A y 1B.*

	LRA-1A Crs <1.5 mg/dL	**LRA-1B Crs ≥1.5 mg/dL**	**Valor de p**
Progresión de la LRA	9 (15)	43 (31)	0.017
Necesidad de terapia de soporte	0 (0)	12 (9)	0.013
renal (TSR)	52 (90)	73 (52)	<0.001
Resolución de la LRA	53 (91)	103 (74	0.002
Sobrevida intrahospitalaria	42 (84)	67 (58)	0.001
Sobrevida a 3 meses			

Valores representados en porcentajes. Adaptado de Huelin et al. 2017.

Al momento del diagnóstico, en la mayoría de pacientes la lesión renal aguda (68%) se encuentra en estadio 1, con una prevalencia significativamente menor en los estadios 2 y 3 (19% y 13% respectivamente). La presencia de LRA es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad posterior al trasplante hepático, la que se correlaciona con el grado de la LRA, con una sobrevida libre de trasplante hepático a 90 días estimada en 84% para los pacientes con LRA estadio 1A, en 58% para los pacientes con LRA estadio 1B, en 48% para aquellos con LRA estadio 2 y en 43% para los pacientes con LRA estadio 3.

Recientemente se optó por subclasificar a los pacientes en estadio 1 en dos categorías —1A y 1B— utilizando un punto de corte de creatinina sérica ≥1.5 mg/dL. Esto permite inferir diferencias significativas respecto a su evolución y pronóstico. En términos generales, el estadio 1A es un trastorno predominantemente renal con frecuencia asociado a depleción de volumen, mayor tasa de resolución y menor impacto en la mortalidad en comparación con el estadio 1B, el que se asocia más comúnmente con síndrome hepatorrenal (SHR) y necrosis tubular aguda (NTA). Un estudio reciente demostró diferencias importantes entre los pacientes con lesión renal aguda 1A y 1B, las que se resumen en la tabla 2. Esto evidencia la relevancia del cambio en la creatinina sérica respecto a su valor basal en relación con los diferentes factores desencadenantes en estas categorías.

Factores precipitantes

Entre las causas más frecuentemente reportadas de LRA en el paciente cirrótico destacan el síndrome hepatorrenal (32%), la hipovolemia (27%) y la NTA (14%). Las infecciones bacterianas, la diuresis excesiva inducida por diuréticos, la hemorragia del tubo digestivo, la paracentesis terapéutica sin expansión de volumen adecuada y la administración de medicamentos nefrotóxicos (aminoglucósidos y AINES) son las causas precipitantes más frecuentes de daño renal agudo en estos pacientes. La nefrotoxicidad producida por el uso de contraste iodado intravenoso aún sigue siendo tema de debate, por lo que se debe utilizar con cautela, especialmente en los pacientes con cirrosis descompensada. El aumento de la presión intraabdominal asociada con ascitis a tensión también puede ser un factor desencadenante de LRA debido al aumento de la presión venosa renal. Existen diferencias importantes

en materia de pronóstico, observándose una sobrevida libre de trasplante a los 90 días del 80% en la LRA inducida por hipovolemia, mientras que el SHR y la NTA muestran una menor sobrevida reportada en 50 y 40%, respectivamente.

SÍNDROME HEPATORRENAL

El SHR es un trastorno caracterizado por insuficiencia renal funcional causada por vasoconstricción renal en los pacientes con enfermedad hepática terminal, así como en aquellos con falla hepática aguda o hepatitis alcohólica. Esto ocurre en ausencia de alteraciones estructurales renales significativas.

Fisiopatología

El SHR se caracteriza por alteraciones en la circulación arterial renal secundarias a la presencia de hipertensión portal. Además, estudios recientes han demostrado que el aumento en los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias juega un papel relevante en el desarrollo del SHR. En los estadios iniciales, el paciente con SHR presenta disminución de las resistencias vasculares sistémicas y presión arterial media, con conservación del gasto cardiaco y un incremento marcado de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, lo que ejerce un efecto vasoconstrictor en las arteriolas renales.

La cirrosis descompensada se asocia a un estado de inflamación sistémica persistente, la cual puede jugar un papel importante tanto en la progresión de la cirrosis como el desarrollo de complicaciones, incluyendo el SHR. Las infecciones bacterianas se encuentran entre los factores desencadenantes más importantes del SHR en los pacientes con cirrosis. Aunque la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es frecuente, cualquier otro tipo de infección en los pacientes con cirrosis puede contribuir al desarrollo del síndrome. En ausencia de un reemplazo de volumen con albúmina, hasta un 30% de los pacientes lo desarrollan. Por eso, todo paciente cirrótico con PBE debe ser monitorizado adecuadamente. Se ha observado un incremento de niveles séricos de las citocinas IL6 y del factor de necrosis tumoral alpha en los pacientes con PBE que desarrollan SHR, lo que sugiere la existencia de un factor inflamatorio contribuyente.

Diagnóstico (figura 1)

Los criterios diagnósticos del SHR fueron propuestos en 1997 por el ICA y modificados en el 2007. Estos se basaban en la presencia de cirrosis descompensada, creatinina sérica >1.5 mg/dL y la exclusión de otras causas específicas de falla renal. Sin embargo, estos criterios no consideraban los cambios en el valor basal de la creatinina y el punto de corte de creatinina sérica >1.5 mg/dL puede identificar en forma tardía a los pacientes que ya presentan un deterioro renal importante. Por ese motivo se establecieron nuevos criterios diagnósticos de acuerdo con las guías internacionales del consorcio Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO).

El SHR se ha clasificado en dos tipos de presentación de acuerdo con su cronicidad: SHR tipo 1 y SHR tipo 2. El SHR tipo 1, actualmente conocido como

TABLA 3

Nuevos criterios diagnósticos de SHR-LRA
-Cirrosis en ausencia de ascitis -Diagnóstico de LRA de acuerdo con los criterios del Club Internacional de la Ascitis – Lesión Renal Aguda (ICA-LRA) -Ausencia de respuesta posterior a 2 días consecutivos de tratamiento con expansión de volumen con albúmina y suspensión de diuréticos -Ausencia de choque -Ausencia de uso reciente o actual de medicamentos nefrotóxicos (AINES, aminoglucósidos o contrastes iodados) -Ausencia de signos de lesión estructural renal indicada por proteinuria (>500 mg/día), microhematuria (>50 eritrocitos por campo de alto poder) y/o alteraciones renales por ultrasonido.

Fuente: Referencia 2.

SHR-LRA, se caracteriza por un deterioro súbito de la función renal que cumple los criterios de LRA antes mencionados (tabla 1). El SHR tipo 2, hoy denominado SHR-ERC, se caracteriza por una reducción crónica y gradual de la tasa de filtrado glomerular (TFG) que cumple los criterios diagnósticos de ERC. A diferencia de la ERC, la que generalmente no es reversible, se ha observado un grado de reversibilidad importante en el SHR-ERC, probablemente asociado a la ausencia de alteraciones histológicas significativas en esta entidad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de LRA en el paciente cirrótico avanzado es un reto porque las causas de daño renal agudo en este tipo de pacientes son múltiples, las que deben manejarse de distinta manera. El SHR continúa siendo un diagnóstico de exclusión, ya que no existen marcadores ni pruebas de laboratorio específicas para su diagnóstico. El diagnóstico diferencial entre el SHR y la NTA puede ser difícil en la medida en que ambas condiciones pueden presentarse en el paciente grave con cirrosis. Es importante subrayar que los biomarcadores urinarios habituales para el diagnóstico diferencial de LRA como el sodio urinario, la fracción de excreción de sodio y la osmolaridad urinaria no suelen ser útiles para el diagnóstico diferencial de SHR, debido a la influencia de la terapia con diuréticos e hiponatremia marcada observada en el paciente cirrótico descompensado.

Biomarcadores renales

Actualmente se ha puesto interés en la investigación de biomarcadores para establecer el diagnóstico diferencial entre SHR y NTA, proveer información sobre la probabilidad de progresión o resolución de la LRA, pronóstico y reversibilidad posterior al trasplante hepático en los pacientes con cirrosis. Los biomarcadores renales se dividen en marcadores funcionales (Cistatina-C), marcadores de lesión tubular (NGAL, L-18, KIM-1 y L-FABP) y marcadores de arresto del ciclo celular (TIMP-2/IGFBP-7). La mayoría son determinados en la orina, excepto la Cistatina-C y el NGAL que pueden ser determinados en el suero. El NGAL ha

mostrado ser útil para la identificación de la NTA y tener buena precisión diagnóstica, con un valor de corte de 194 a 385 µg/g creatinina entre varios estudios. A pesar de estos hallazgos, como no se dispone de confirmación histopatológica, aún existe discrepancia acerca de cuál es la prueba de referencia para determinar la etiología de la LRA en estos pacientes.

ABORDAJE Y TRATAMIENTO MÉDICO

Se debe establecer lo más pronto posible la causa de la LRA para evitar su progresión. Sin embargo, en ausencia de un diagnóstico definitivo, el tratamiento de estos pacientes debe iniciarse en forma inmediata, con un monitoreo hemodinámico cercano. Se recomienda identificar los posibles focos de infección con cultivos de sangre, orina y líquido de ascitis, y considerar la administración empírica de antibióticos de amplio espectro, ajustando el esquema aplicado de acuerdo con los resultados. Debido a los posibles efectos deletéreos del uso de betabloqueadores y diuréticos en la circulación renal en los pacientes con PBE, parece adecuado suspender su administración en este contexto.

Es importante identificar y tratar otros factores desencadenantes de LRA, incluyendo los medicamentos nefrotóxicos como AINES o aminoglucósidos. El reemplazo de volumen se debe realizar de acuerdo con la causa y severidad de la pérdida de este. Los pacientes con diarrea o diuresis excesiva deben ser tratados con soluciones cristaloides, mientras aquellos con hemorragia de tubo digestivo deben recibir concentrados eritrocitarios para mantener cifras de hemoglobina entre 7 a 8 g/dL. En los pacientes con lesión renal aguda que presentan ascitis a tensión, la paracentesis terapéutica debe estar asociada con la expansión del volumen intravascular con albúmina porque esto mejora la función renal. Si no se detecta una causa evidente de lesión renal aguda en un paciente con estadio mayor a 1A, se recomienda la administración de albúmina al 20% a razón de 1 g/kg durante dos días consecutivos.

Tratamiento farmacológico

Se ha demostrado que la utilización de medicamentos vasoactivos como la Terlipresina junto con la expansión del volumen plasmático con albúmina mejoran significativamente la función renal en los pacientes con SHR, reportándose una respuesta completa en 55.5% de aquellos con SHR tipo 1. Este efecto se asocia a la contraposición de la vasodilatación arterial esplácnica por la Terlipresina y el aumento del volumen efectivo circulante y la contractilidad cardiaca por la administración de albúmina. Los tres esquemas actualmente disponibles de tratamiento vasoconstrictor para el SHR son: Terlipresina, Noradrenalina y Octreotide con Midodrina.

La administración de Terlipresina en infusión continua se ha asociado a una disminución significativa de la tasa de efectos adversos en comparación con la administración en bolos, debido a que la dosis requerida es menor en una infusión continua. Se recomienda realizar incrementos graduales de la dosis de vasoconstrictores (Terlipresina o albúmina) si no se consigue una

disminución de por lo menos el 25% con respecto a su valor previo al tratamiento después del tercer día de administración, y continuar el tratamiento en conjunto con albúmina hasta que los niveles séricos de creatinina sean <1.5 mg/dL, considerando como objetivo ideal una disminución a niveles basales de creatinina previos a la LRA. En caso de no observar respuesta, los vasoconstrictores deben suspenderse al cumplir 14 días de tratamiento. Se ha reportado una tasa de recurrencia del SHR <20% en los pacientes con SHR tipo 1 tratados con Terlipresina, con adecuada respuesta al segundo esquema de tratamiento con Terlipresina y albúmina. Sin embargo, la probabilidad de recurrencia en los pacientes con SHR tipo 2 es muy frecuente y pareciera no existir un beneficio claro del tratamiento con Terlipresina posterior al trasplante hepático.

Los efectos más frecuentemente reportados de la Terlipresina son diarrea y malestar abdominal. Debe limitarse su utilización en los pacientes con antecedente de enfermedad vascular periférica o cardiopatía isquémica debido al riesgo incrementado de presentar arritmias cardiacas, angina, isquemia intestinal, hipoperfusión periférica e hipertensión grave.

El Octreotide es habitualmente administrado de forma subcutánea, aunque puede ser administrado por vía endovenosa. Se ha observado mejoría completa de la función renal en 40% de los pacientes con SHR tipo 1 en conjunto con albúmina. Un estudio aleatorizado controlado demostró una mejoría significativa en la eficacia del tratamiento con Terlipresina y albúmina comparado con la combinación de Midodrina, Octreotide y albúmina, con mejora de la función renal en 70% y 29% respectivamente (p=0.01); no obstante, ambos esquemas son aceptados actualmente para el tratamiento del SHR tipo 1 de acuerdo con la disponibilidad de estos medicamentos en cada centro hospitalario.

La administración de Noradrenalina con albúmina en los pacientes con SHR tipo 1 ha mostrado eficacia similar a la Terlipresina en dos estudios aleatorizados pequeños, pero su aplicación requiere la colocación de un catéter venoso central y monitoreo continuo en una unidad de cuidados intensivos.

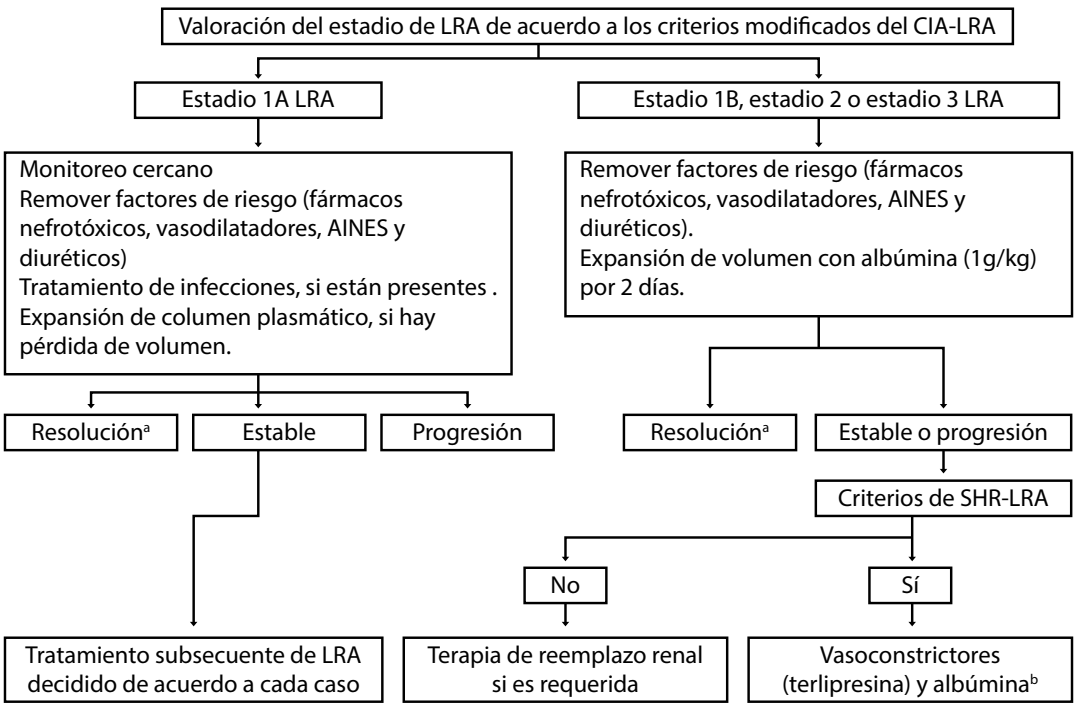
Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)

A pesar de la disminución en la presión portal, en los pacientes con cirrosis descompensada y SHR-LRA, es decir con una reserva hepática limitada, existe un riesgo considerable de precipitar falla hepática debida a isquemia por la inserción de TIPS. En casos seleccionados, con reserva hepática adecuada como enfermedad hepática alcohólica con suspensión de consumo de alcohol o hepatitis viral erradicada, puede considerarse el uso de TIPS asociado a la terapia farmacológica.

Terapia sustitutiva renal

La terapia sustitutiva renal en los pacientes no respondedores a la terapia con medicamentos vasoconstrictores no aporta ningún beneficio significativo en

FIGURA 1. *Algoritmo para el diagnóstico de LRA en cirrosis.*



a. Retorno a niveles de creatinina sérica <0.3 mg/dL del basal.
b. Puede utilizarse Noradrenalina intravenosa si no hay disponibilidad de Terlipresina. La combinación de Midodrina, Octreotide y albúmina es mucho menos efectiva que Terlipresina o Noradrenalina más albúmina.
Modificado de las guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con cirrosis descompensada EASL 2018.

la sobrevida a 30 o 180 días, asociándose a un incremento en los días de estancia hospitalaria. Sin embargo, en los pacientes con falla hepática por una causa reversible o en aquellos en lista de espera para trasplante hepático, la hemodiálisis puede ser de utilidad hasta la recuperación del funcionamiento hepático o la realización del trasplante.

ABORDAJE DEL CASO CLÍNICO

Al momento de su internamiento, nuestro paciente fue clasificado con lesión renal aguda estadio 2 en ausencia de preexistencia de enfermedad renal. Su enfermedad renal progresó a pesar de la expansión de volumen con albúmina a razón de 1 g/kg durante 48 horas, cumpliendo criterios de SHR-LRA (SHR tipo 1). Por eso se inicia la administración de Terlipresina en bolos de 4 mg/día, incrementándola gradualmente en 72 horas hasta 8 mg/día y albúmina 20 g/día. Después de 7 días de tratamiento se observa una disminución de la creatinina sérica menor a 1.5 mg/dL y flujos urinarios adecuados. Se reestablece el tratamiento diurético con regulación de la dosis y el seguimiento continúa por consulta externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69(2):406-60.

2. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club Ascites. J Hepatol 2015;62(4):968-74.

3. Ariza X, Sola E, Elia C, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. PLoS One 2015,4;10(6):e0128145.

4. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. Hepatology 2014;60(2):622-32.

5. Cavallin, M. et al. Terlipressin plus albumin versus Midodrine and Octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. Hepatology 2015;62:567-74.

6. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol 2012;57(2):267-73.

7. Gines P, Sola E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):23.

8. Huelin P. et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:438-45.

9. Huelin P, Piano S, Solá E, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(3):438-45.

10. Huelin P, Sola E, Elia C, et al. Neutrophil gelatinase-associated Lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2019;70(1):319-33.

11. Jo SK, Yang J, Hwang SM, et al. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. Sci Rep 2019;10;9(1):14508.

12. Platt JF, EFllis JH, Rubin JM, et al. Renal duplex doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. Hepatology 1994;20(2):362-9.

13. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex doppler ultrasonography. Hepatology 1993;17(2):219-24.

14. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial ofNnoradrenaline versus Terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. Am J

Gastroenterol 2008;103:1689-97.

15. Singh, V. et al. Noradrenaline versus Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. J. Hepatol 2012;56:1293-8.

16. 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.

17. Nadim MK, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. Crit Care 2012;16:R23.

Encefalopatía hepática mínima

CARLA BUSTÍOS SÁNCHEZ ▲

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 55 años con diagnóstico de cirrosis por hepatitis crónica C desde hace 4 años, sin episodios previos de encefalopatía hepática ni descompensación de la enfermedad hepática, recibe como tratamiento habitual lactulosa 30 cc 2 veces al día para el manejo de la constipación con buena respuesta. Asiste a la consulta ambulatoria porque desde hace un mes su concentración ha disminuido y presenta alteraciones leves en la memoria que dificultan su desempeño laboral. En el examen físico neurológico no se encuentra anormalidades. Los últimos exámenes de laboratorio fueron: AST 42 U/L, ALT 40 U/L, bilirrubina sérica 1,2 mg/dL, albúmina 3,5 g/dL y tiempo de protrombina 13,5 segundos. Se le realizó la prueba de EncephalApp Stroop, la que sugiere el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima (EHM), el que es confirmado luego por la prueba psicométrica de encefalopatía hepática (PHES por sus siglas en inglés). Se agregó a la terapia dos tabletas de Rifaximina de 200 mg 3 veces al día y los resultados de las pruebas mejoraron a los 3 meses.

DEFINICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática (EH) se define como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o shunt portosistémico. Se manifiesta con un amplio espectro de anormalidades neurológicas o psiquiátricas, que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma. Afecta al 45% de cirróticos y se asocia a un riesgo incrementado de hospitalización, morbilidad y mortalidad. En nuestro medio se ha reportado una cifra similar.

Según las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la EH se puede clasificar en 4 ejes según: a) el tipo de enfermedad de fondo, b) la severidad, c) la evolución en el tiempo y d) el factor precipitante (tabla 1). En cuanto a su severidad, la EH se subdivide en dos grupos: la EH manifiesta (OHE por sus siglas en inglés), que se presenta con síntomas detectables clínicamente en forma episódica o continua; y la EH encubierta (CHE por sus siglas en inglés), que combina los dos grados menores de

TABLA 1. *Clasificación de la encefalopatía hepática.*

Tipo	Grado		Tiempo	Espontánea / Precipitada
A (insuficiencia hepática aguda) B (*shunt* portosistémico) C (cirrosis)	I II III IV	ENCUBIERTA (*covert*) MANIFIESTA (*overt*)	EPISÓDICA (1 episodio en 6 meses) RECURRENTE (más de 1 episodio en 6 meses) PERSISTENTE (nunca retorna al basal)	Espontánea Precipitada

Fuente: Adaptado de referencia 30.

TABLA 2. *Encefalopatía encubierta.*

EH encubierta	Características operativas
EHM	Alteraciones de pruebas neurofisiológicas y psicométricas que exploran la velocidad psicomotora / funciones ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia clínica de cambio mental.
EH grado I	Euforia y ansiedad Atención disminuida Deterioro de la adición o sustracción Alteración del ritmo del sueño

Fuente: Adaptado de referencia 30.

EH: la EH mínima (EHM) y la de grado I. Bajo esta clasificación, la OHE se inicia con grado 2 y evidencia de asterixis y desorientación.

La EHM, antes conocida como EH subclínica, representa el estadio más temprano del espectro y no es clínicamente evidente. La EHM afecta a más del 70% de pacientes con cirrosis y se manifiesta con anormalidades en la función del sistema nervioso central, deterioro significativo en la atención, velocidad sicomotora, percepción visual-espacial, inhibición de la respuesta y lentitud en el procesamiento de información (tabla 2).

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON EHM

Como la EHM no es clínicamente evidente, se podría pensar que no tiene un impacto significativo en la calidad de vida ni en las actividades diarias de quienes la padecen. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que es la principal causa de disfunción cognitiva en los pacientes con cirrosis y que existe un marcado deterioro en la calidad de vida, las actividades laborales y la habilidad de manejo de vehículos debido al déficit de coordinación y atención visual-motriz, además del mayor riesgo caídas, desarrollo de OHE y mayor mortalidad.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQol por sus siglas en inglés) es un índice multidimensional que reporta todos los aspectos de bienestar humano: capacidades físicas, cognitivas, comportamiento funcional, estado emocional y ajuste sicosocial. Una encuesta de la AASLD del año 2007 demostró que muchos clínicos piensan que la EHM es un problema importante. Sin embargo, solo el 50% evalúa la EHM en sus pacientes. Hay evidencia de que la HRQoL podía ser influenciada por la coexistencia de EHM, incrementando la incidencia de discapacidad y su efecto negativo en las actividades diarias. El perfil del impacto de la enfermedad (SIP por sus siglas en inglés) ha sido estudiado en los pacientes con cirrosis hepática y evalúa los siguientes aspectos: sueño, descanso, alimentación, trabajo, manejo en el hogar, recreación, ambulación, cuidado diario, movimiento y comportamiento emocional con 136 preguntas divididas en 12 escalas. Todos los indicadores están significativamente reducidos en los pacientes con EHM comparados con individuos sin EHM.

EHM y caídas

La EHM está significativamente asociada a un alto riesgo de caídas y las consiguientes fracturas. Además, tiene un importante impacto en el paciente, su familia y en la comunidad, incrementando los requerimientos de cuidados y hospitalizaciones en comparación con los pacientes sin EHM. La presencia de deterioro cognitivo es el único factor independiente predictivo de caídas. El riesgo de sufrir una caída en un año es mucho mayor en este grupo de pacientes. Urios et al. demostraron que la EHM causa deterioro en el equilibrio, principalmente en superficies inestables con los ojos abiertos, reacciones lentas y menor éxito en las pruebas de estabilidad.

EHM y accidentes de tránsito

Los accidentes de tránsito son más comunes en los pacientes con EHM comparados con individuos normales. Los procesos involucrados en la habilidad para conducir vehículos están afectados en estos pacientes (defectos en la atención, procesamiento de la información, reacciones lentas, estimación impropia de las condiciones del tráfico y falta de coordinación). Las pruebas para estratificar a los pacientes con riesgo de accidentes de tránsito deben ser costo-efectivas y bien determinadas. Bajaj et al. demostraron que las pruebas de control inhibitorio eran sensibles, pero no específicas para futuros accidentes de tránsito. Un estudio probó la eficacia de la terapia con Rifaximina en la mejora de la conducción de vehículos en un simulador. Sin embargo, Kircheis et al. encontraron una concordancia de 64% entre las pruebas psicométricas y la evaluación por un instructor de manejo en los pacientes con EH. Basados en la evaluación cognitiva de los pacientes con cirrosis aplicando la prueba de vigilancia sicomotora (PVS), Formentin et al. hallaron una asociación entre las alteraciones de estas pruebas con MELD, mayores niveles de amonio, pruebas psicométricas de encefalopatía portosistémica (PHES) y probablemente la habilidad de manejo (tabla 3). Por lo expuesto, es importante encontrar

TABLA 3. *Pruebas PHES.*

Test	Descripción
Test de conexión numérica-A (TCN-A)	Números aleatorizadamente dispersos que tienen que ser conectados unos con otros en orden en el menor tiempo posible.
Test de conexión numérica-B (TCN-B)	Números y letras aleatorizadamente dispersos que tienen que ser conectados en series alternas (1-A-2-B…) en el menor tiempo posible.
Test de línea quebrada	Una línea que debe ser trazada en el menor tiempo posible.
Test de símbolos y números	El paciente recibe una hoja donde cada dígito (del 1 al 9) es asignado a un símbolo. Bajo cada número, debe anotar el símbolo correspondiente en un tiempo dado.
Test de puntos seriados	Cubos de varios diseños en cada cara tienen que ser colocados hacia arriba formando un diseño único en un tiempo dado.

Fuente: Referencia 38.

mejores pruebas capaces de evaluar los factores involucrados en la habilidad de conducir vehículos en los pacientes con EH y leyes que apoyen la aplicabilidad de sus resultados.

EHM y pronóstico

Es conocido que la EHM predice el desarrollo de OHE en los pacientes con cirrosis hepática. Una investigación reciente demostró que la CHE y los niveles de amonio contribuyen al desarrollo de OHE. Un estudio de Thomsen et al. con 106 pacientes clínicamente estables sin historia previa de OHE seguidos por 230 ± 95 días, encontró que el 13% de aquellos con CHE desarrolló OHE. El estudio multicéntrico conducido por Patidar et al. siguió a 170 pacientes cirróticos por un promedio de 13 meses, encontrando que el 30% de estos desarrollaron al menos un episodio de OHE, y que la CHE incrementaba el riesgo de desarrollar OHE, hospitalizaciones y muerte/ trasplante. Por su parte, Dhiman et al. estudiaron la correlación de edad, nivel de bilirrubina sérica, puntuación de Child-Pugh y pruebas de encefalopatía portosistémica (PHES) con pronóstico. Los pacientes con EHM mostraron una tasa de mortalidad más alta que aquellos sin EHM (39.1% frente a 22.9%). Además, el análisis multivariado identificó dos variables como factores pronósticos independientes significativos: PHES < -6 [razón de riesgo 2.419 (IC 95%, 1.014-5.769)] y puntaje de Child-Turcotte-Pugh > = 8 [razón de riesgo 2.466 (IC 95%, 1.010-6.023)] pronosticando pobre supervivencia.

PATOGÉNESIS DE LA EHM

La patogénesis de la EHM es muy similar a la de la OHE. La toxicidad del amonio sigue siendo uno de los componentes más importantes, pero existe evidencia de que la hiperamonemia actúa sinérgicamente con la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la microbiota intestinal. Asimismo, una serie de investigaciones sugieren que la EH es un desorden de la función del astrocito que está involucrado en la detoxificación del amonio.

Amonio

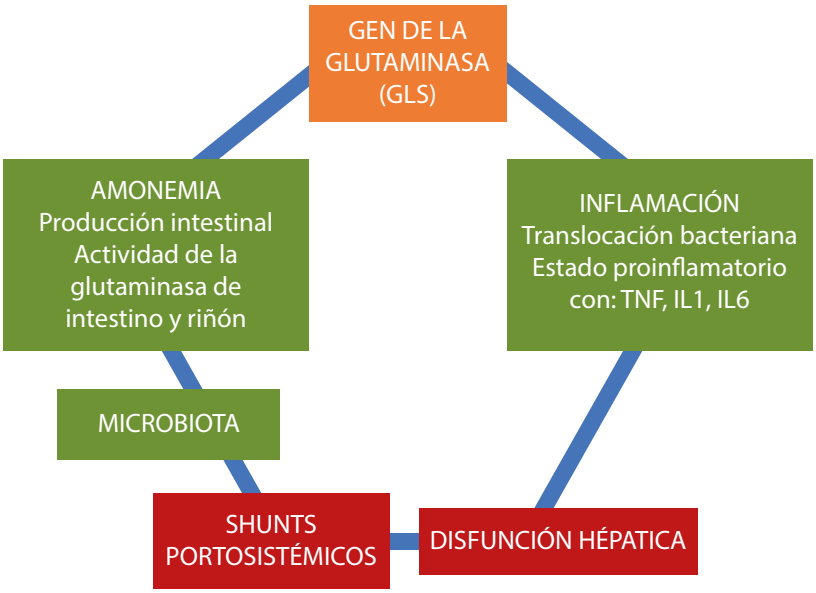
El amonio es producido en el tracto gastrointestinal por especies bacterianas colónicas con actividad de la enzima ureasa, predominantemente anaerobios gramnegativos como Enterobacteriaceae, Proteus y Clostridium. Romero-Gómez et al. han demostrado que, además de esta importante fuente de producción de amonio, los enterocitos del intestino delgado generan una gran cantidad de amonio a través de la glutaminasa intestinal (GLS), metabolizando su propia energía:glutamina en glutamato y amonio.

Dicho trabajo señala la importancia de la glutaminasa intestinal en la fisiopatología de la EH, encontrándose que el gen que la codifica podría estar sobrerregulado en los pacientes con cirrosis hepática, particularmente en aquellos que tienen EHM. Asimismo, se ha encontrado una correlación entre las variaciones genéticas específicas en la región promotora de este gen que lleva a un aumento de la actividad de la GLS, con incremento del riesgo de desarrollar EH clínica en los pacientes cirróticos.

Tras ser generado por los enterocitos y las bacterias en el intestino, el amonio es llevado a través del sistema venoso esplácnico a detoxificarse al hígado. Normalmente es detoxificado en los hepatocitos de la zona 1 por conversión a urea mediante el ciclo de Krebs y en glutamina en la zona 3. En la enfermedad hepática o en presencia de comunicaciones portosistémicas, el amonio sérico no es eficientemente metabolizado y sus niveles en sangre se incrementan.

En estados fisiológicos normales, el riñón puede eliminar una importante cantidad de amonio en la orina en forma de ion NH4+ o de urea. Mediante el metabolismo de glutamina vía glutaminasa, los riñones pueden generar amonio, bicarbonato y glutamato. La amoniagénesis primariamente tiene un rol en la homeostasis ácido-base, tal que el bicarbonato también es producido durante la reacción. La amoniagénesis sirve como buffer de la acidosis sistémica porque libera iones hidrógeno en forma de NH4+ en la orina. El amonio renal es liberado en la orina o retornado a la circulación por la vena renal dependiendo de varios factores, entre ellos del pH. En contraste, la alcalosis disminuye significativamente la pérdida urinaria de amonio y, por tanto, puede contribuir a la hiperamonemia. La alcalosis está también involucrada en el desencadenamiento de episodios de EH por una disminución de la cantidad de amonio gaseoso (NH3) que es protonizado a NH4+; en el pH fisiológico, aproximadamente el 2% de amonio existe como NH3 gaseoso y el 98% es ion amonio. En este contexto, la exacerbación de la EH se puede explicar porque el NH3 neutral se mueve más fácilmente a través de la barrera

FIGURA 1. *Patogenia de la EHM.*



hematoencéfalica que el NH4+.

El tejido muscular también participa en el metabolismo del amonio como uno de los principales tejidos que sintetizan glutamina a través de la glutamina-sintetasa. El amonio puede ser captado o liberado del músculo. Durante el ejercicio se ha observado un incremento del nivel de amonio en la sangre, probablemente relacionado con la activación del ciclo nucleótido purina; y también en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada con poca masa muscular, asociado a una menor síntesis de glutamina (figura 1).

A pesar de la fuerte evidencia que señala al amonio como el factor más importante para la producción de EH, los mecanismos celulares precisos no son bien conocidos. Se postula que el amonio cruza la barrera hematoencefálica y es metabolizado en los astrocitos por la glutamina sintetasa, la cual convierte el NH3 y el glutamato en glutamina. El incremento de la glutamina en los astrocitos produce una gradiente osmótica que promueve el transporte de agua dentro del astrocito, llevando a edema y generando toxicidad de los astrocitos por la producción de especies de oxígeno reactivas, lo que contribuye a la disfunción cerebral vista en la EH. El alto consumo de energía por estos procesos acarrea estrés oxidativo, el que es acompañado por disfunción cerebral y disrupción de la neurotransmisión predominantemente de glutamato y ácido aminobutírico. El NH3 inactiva las bombas de extrusión de cloro neuronal; este proceso resulta en la inhibición de la conducción axonal y potenciales postsinápticos excitatorios con supresión de la formación potencial postsináptica y despolarización de neuronas.

Microbiota

La cirrosis está asociada con varias complicaciones directa o indirectamente involucradas con la microbiota intestinal.

Las bacterias autóctonas producen ácidos grasos de cadenas cortas que alimentan a las células de la mucosa intestinal y reducen la inflamación local colónica produciendo péptidos antibacterianos. La síntesis hepática y la secreción de ácidos biliares están alterados y disminuidos en los pacientes con cirrosis. También, estos muestran deterioro en la respuesta inmune local y sistémica, lo que produce disfunción de la barrera intestinal y lleva a inflamación sistémica y perturbaciones de la microbiota intestinal. Se ha visto específicamente en los pacientes con enfermedad hepática avanzada cambios microbianos en heces y mucosa intestinal, hallándose en estas una considerable cantidad de gramnegativos y especies de origen oral. Los taxones de origen oral, especialmente los que pertenecen a Streptococcaceae y Porphyromonadaceae, están incrementados en la cirrosis avanzada, mientras que el taxón bacteriano que usualmente es escaso en la cirrosis pertenece a Firmicutes de la familia Lachno spiraceae y Ruminococcaceae, que tienen la capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta, los cuales desempeñan una multitud de funciones fisiológicas benéficas que incluyen el fortalecimiento de la barrera intestinal y la regulación inmune intestinal.

Las alteraciones en la microbiota intestinal están ligadas al desarrollo de CHE y OHE. En humanos hay evidencia de neuroinflamación, inflamación sistémica, hiperamonemia y edema cerebral de bajo grado. Además se ha demostrado que la EH asociada a hiperamonemia y edema de los astrocitos fue negativamente relacionada con Lachno-spiraceae y Ruminococcaceae, y positivamente correlacionada con Enterobactericeae, tal que los Porphyromonadaceae fueron positivamente asociados con cambios en la sustancia blanca en el cerebro por resonancia magnética nuclear (RMN).

Otros taxones generan amonio y metabolitos neurológicamente activos de proteínas ingeridas y de aminoácidos aromáticos. Los metabolitos del triptófano, por ejemplo, puede tener profundos efectos en la función cerebral y en el comportamiento en modelos no cirróticos de interacciones cerebro-intestino. Los compuestos ricos en fenol pueden también ser metabolizados por bacterias específicas a ácido benzoico, el cual es conjugado por el hígado a la forma de ácido hipúrico. Los ácidos benzoico e hipúrico son frecuentemente interpretados como cometabolitos asociados a bacterias que modulan el desarrollo de EH. Otro cometabolito importante es el óxido de trimetilamina, el cual ha sido correlacionado con arterioesclerosis y recurrencia de EH después del retiro de la lactulosa. En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, la biotransformación de ácidos biliares por las bacterias intestinales está alterada y puede aumentar el riesgo de EH. Con la cirrosis y la EH hay un decrecimiento en la formación de ácidos biliares secundarios y cambios en los isoácidos y oxoácidos biliares. Esta disbiosis podría incrementar la producción de amonio debido a su actividad de ureasa y así correlacionarse con los niveles de amonio y las alteraciones de las pruebas cognitivas en los pacientes con EHM. La relación de disbiosis y cirrosis (CDR por sus siglas en inglés) es la relación de la taxa autóctona y no autóctona en la cirrosis. Una menor CDR está correlacionada con más endotoxemia y cirrosis descompensada.

El rol de la ureasa en la enfermedad

humana sigue siendo poco claro. Aunque algunos estudios han demostrado que los taxones ureasa positivos como Streptococcaceae y Helicobacter son mayores en los pacientes con CHE y OHE, la asociación no es consistente. Otros factores que frecuentemente coexisten con la EH, como el trastorno de estrés postraumático, empeoran la disbiosis vista en esta población.

Inflamación

Diversos estudios han demostrado que la severidad de la EH no se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática o el nivel de amonio, proponiendo la existencia de otros estímulos patogénicos. La inflamación es uno de esos estímulos que puede asociarse a la progresión de EHM/CHE a OHE. Shawcross et al. probaron que los pacientes con cirrosis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que desarrollaban hiperamonemia obtienen bajos puntajes en las pruebas cognitivas solo cuando presentan altos niveles de citoquinas proinflamatorias: TNF-alfa, interleuquina (IL)1 e IL6. Tales hallazgos indican que los altos niveles de amonio y el proceso inflamatorio contribuyen al desarrollo de EH, específicamente de la EHM. Además, la presencia de infecciones desregula los factores inflamatorios como TNF-alfa, que se unen a receptores en el cerebro por el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y activan señales inflamatorias con liberación de citoquinas proinflamatorias adicionales por las células gliales, facilitando la difusión del amonio dentro de los astrocitos. Las alteraciones en el receptor tipo toll-4, receptor responsable del reconocimiento de las bacterias gramnegativas, pueden provocar parcialmente el estado inflamatorio en el paciente cirrótico. En los pacientes con cirrosis, el polimorfismo de este receptor puede incrementar el riesgo de infección y de EH. El bloqueo de este receptor está siendo investigado como mecanismo para tratar la EH en la insuficiencia hepática aguda.

METODOS DE DIAGNÓSTICO

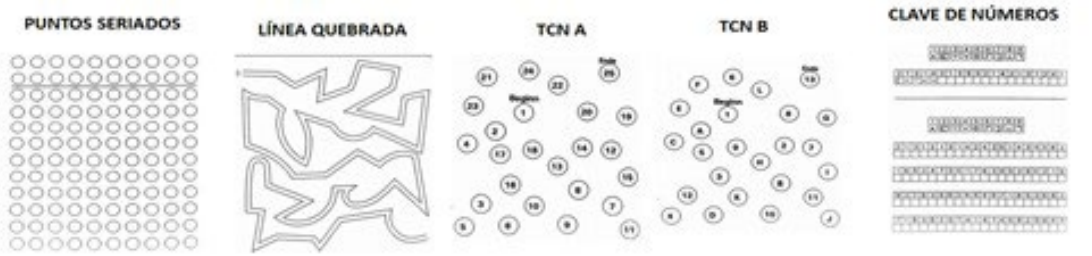
Debido al defecto cognitivo, el diagnóstico es difícil en la EHM y requiere la realización de pruebas neuropsicométricas y neurofisiológicas relacionadas con la insuficiencia hepatocelular o los shunts portosistémicos. La alteración en la capacidad de atención, la memoria de trabajo, la inhibición de la respuesta y la coordinación motora se encuentran entre las anomalías neurológicas y psiquiátricas más precoces del amplio espectro de la EH. Cada método disponible para la detección de la EHM evalúa diferentes componentes del desempeño cognitivo y distintas vías cerebrales. Por eso y porque los pacientes con cirrosis constituyen una población heterogénea en cuanto al tipo de alteraciones neurológicas precoces que presentan, las pruebas neuropsicométricas y neurofisiológicas se consideran complementarias para el diagnóstico de la EHM.

Pruebas neuropsicométricas

Prueba de encefalopatía portosistémica

PHES es considerado el test de referencia y consiste en una batería de pruebas de papel y lápiz. Estas son

FIGURA 2. *Subprueba PHES.*



Fuente: Referencia 38.

relativamente fáciles de administrar y tienen una buena validez externa. PHES es la suma de los puntajes de todas las subpruebas de la batería: prueba de conexión numérica tipo A o NCT-A, prueba de conexión numérica tipo B o NCT-B, puntos seriados o SDT, símbolos y dígitos o DST y línea quebrada o LTT (figura 2), normalizadas por edad y nivel de educación. La batería de pruebas evalúa atención, memoria, velocidad motora y precisión, orientación visual y construcción visoespacial. PHES y las subpruebas se correlacionan significativamente con la utilización de la glucosa en las regiones del cerebro involucradas en los procesos de atención en los pacientes con EHM u OHE. La puntuación oscila entre -15 y +3, siendo el límite que define la EHM menor a -4. La prueba puede ser completada en 20 minutos, ha sido validada en diferentes poblaciones y tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de la EH.

Prueba de control inhibitorio

La prueba de control inhibitorio (ICT por sus siglas en inglés) es una prueba computarizada de atención y respuesta inhibitoria. Se solicita a los sujetos presionar un botón si en una serie de letras mostradas en una pantalla de la computadora hay X seguida por Y. Dentro de las series de letras hay cerca de 40 pares de XX o YY, llamados señuelos. Los sujetos tienden a presionar el botón cuando ven los señuelos, pero deben inhibir la respuesta. La prueba toma cerca de 14 minutos. En el 2007, Bajaj et al. demostraron que los pacientes diagnosticados con EHM por pruebas psicométricas tuvieron un significativo mayor nivel de respuesta a los señuelos que los grupos controles y los pacientes sin EHM. Cinco respuestas a señuelos fueron definidas como el corte entre normal e ICT patológico. Considerando solo señuelos, sin embargo, la disfunción cognitiva permanecerá oculta en algunos pacientes. Un sujeto que responde escasamente a todos los estímulos alcanzará un número normal de señuelos. La prueba tiene una alta sensibilidad, pero requiere pacientes en extremo funcionales.

Prueba de escaneo

Esta es una prueba computarizada que mide la velocidad y la precisión al realizar una tarea de memoria de reconocimiento de dígitos de complejidad creciente. También se ha demostrado que tiene valor pronóstico.

Prueba de denominación de animales

La prueba de denominación de animales cuenta el número máximo de animales enumerados en un minuto. También es una herramienta eficiente para pacientes analfabetos. Proporciona una medida útil fácilmente obtenible para la evaluación de EHM/CHE.

Prueba de Stroop para teléfono inteligente

En el año 2015, Bajaj et al. desarrollaron la aplicación para teléfono inteligente EncephalApp-Stroop para el despistaje de EHM (www.encephalapp.com). El núcleo de esta innovadora asi aplicación es la prueba de Stroop, que evalúa la velocidad psicomotora y la flexibilidad cognitiva por medición del tiempo requerido para identificar correctamente una serie de símbolos y palabras impresas con diferentes colores.

En un estudio multicéntrico que compara la EncephalApp-Stroop con PHES e ICT, la primera tuvo una buena sensibilidad (70-80%) para despistaje de EHM/CHE y fue un predictor de progresión a OHE. Tiene la ventaja de que se puede realizar en 3 a 5 minutos, es confiable, accesible y tiene gran aceptación entre los médicos. La suma de tiempo prendido (on time) y tiempo apagado (off time) mayor a 190 segundos hace el diagnóstico de CHE.

Pruebas neurofisiológicas

Frecuencia crítica de parpadeo

La prueba de frecuencia crítica de parpadeo (CFF por sus siglas en inglés) se ha usado especialmente en la mitad del último siglo para evaluar el efecto de las drogas sicotrópicas en el sistema nervioso central. Su utilidad se basa en que las células gliales retinales sufren iguales cambios que las células gliales cerebrales en la EH. Para evaluar la CFF se envían pulsos de luces con frecuencia en disminución y el sujeto presiona el botón tan pronto la impresión de luces fusionadas cambiantes se hacen parpadeantes.

Después de una sesión de entrenamiento, la frecuencia de parpadeos es medida usualmente 8 veces y el valor medio de estas corridas es calculada como CFF. El procedimiento total toma aproximadamente 10 minutos. La CFF depende del ambiente experimental, del color y la luminiscencia del estímulo, la distancia entre el origen de la luz y el ojo del sujeto y el ángulo visual. Se han elaborado datos normales para cada equipo específico. Kircheis et al. usaron el sistema de pruebas Schuhfried, y como puntaje de corte 39 Hz para el diagnóstico de EHM. La CFF fue menor de 39 Hz en 15 de 50 pacientes estudiados y su disminución se asoció al incremento del grado de EH. Veinticinco de estos 50 pacientes fueron diagnosticados como EHM usando una batería de 5 pruebas sicométricas del sistema de pruebas Vienna, definiéndose la EHM con 2 pruebas o más anormales. Se notó que los pacientes con cirrosis por alcohol alcanzaron menor CFF que aquellos con cirrosis por otras causas. Estos hallazgos son compatibles con la disminución de CFF en los pacientes usuarios de alcohol. La prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad pero no está disponible en algunos países.

Prueba de tiempo de reacción continua

La prueba de tiempo de reacción continua (TRC) consiste en presionar un botón de

tiempo de reacción en respuesta a un ciento de tonos de 500 Hz presentados a 90 db en intervalos random de 2 a 6 segundos a través de unos audífonos. La variabilidad de los cambios de tiempo de reacción está en concordancia con el estado neurológico de los pacientes que demuestra la EH. El resultado de la prueba puede diferenciar entre un deterioro cerebral orgánico y metabólico, y no está influenciado por la edad o el sexo del paciente; no hay aprendizaje o efecto agotador. Se requiere software y hardware simples.

Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) es una prueba con hallazgos inespecíficos y no realiza el diagnóstico de EH. Los cambios clásicos en el EEG asociados a la EH, que son las ondas de baja frecuencia y alta amplitud y las ondas trifásicas, también están presentes en otras encefalopatías (hiponatremia, fármacos). En la mayoría de situaciones, el EEG requiere una configuración especial de acuerdo a cada institución y experiencia neurológica en la evaluación.

Imágenes

Las anomalías en la sustancia blanca del cerebro (SB), como el edema de bajo grado y las deficiencias estructurales, se han revelado bien en la EHM mediante imágenes de resonancia magnética. Se cree que estas anomalías son responsables del bajo rendimiento neurológico y las disfunciones cerebrales en la EHM y están asociadas con el desarrollo de EH. Esto sugiere que las imágenes de SB pueden ser útiles para caracterizar los biomarcadores potenciales de la EHM. Por eso, diversos autores plantean considerar a la resonancia magnética como una herramienta potencial para el diagnóstico de disfunción cerebral asociada a cirrosis y un método prometedor para la priorización de sujetos en espera de trasplante de hígado.

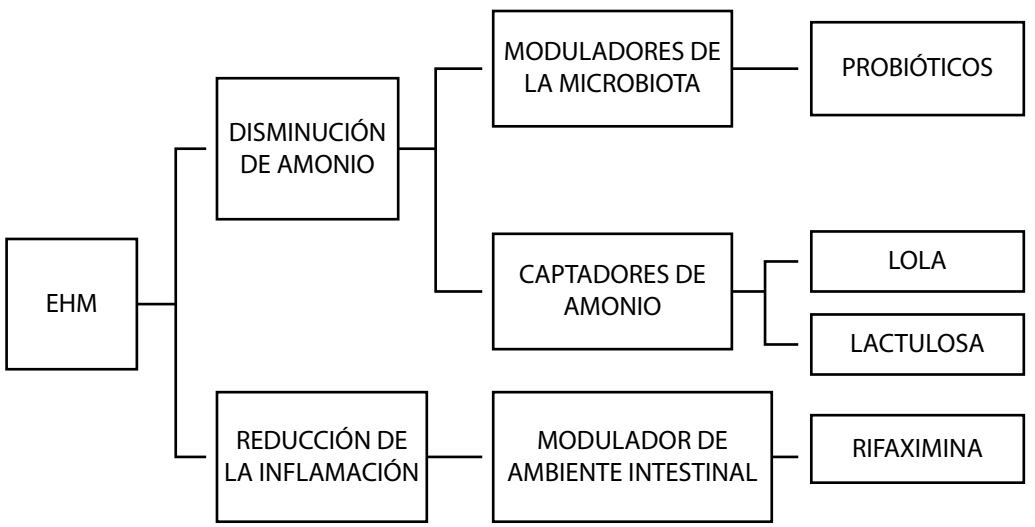
EVALUACIÓN PRÁCTICA PARA EL DESPISTAJE Y DIAGNÓSTICO DE LA EHM

Las guías ASSLD y EASL recomiendan usar para el diagnóstico de la EHM o la CHE al menos dos de las estrategias de prueba validadas actuales: papel-lápiz (PHES) y una de las siguientes: computarizada (CRT, ICT, SCAN o Stroop) o neurofisiológica (CFF o EEG).

A pesar de que las pruebas descritas ya han sido validadas, frecuentemente son difíciles de realizar en la práctica clínica. No existe consenso respecto al tipo de pacientes que debería ser evaluado para EHM.

Algunos recomiendan el despistaje de todos los pacientes cirróticos, pero esto requeriría pruebas que puedan ser administradas e interpretadas por médicos, enfermeras o parte del equipo médico como una evaluación rutinaria, rápida y de bajo costo. En este caso, hay quienes aconsejan herramientas diagnósticas y de despistaje de EHM/CHE como el SIP CHE descrito por Nabi et al., que incluye solo 4 preguntas del cuestionario SIP (“yo estoy comiendo mucho menos de lo usual”, ”yo no estoy haciendo mis actividades usuales de recreación”, “yo no mantengo equilibrio”, “yo estoy irritable e impaciente”) o el

FIGURA 3. *Terapias actuales para EHM/CHE.*



EncephalApp Stroop, que reúne algunas de esas características y tiene una sensibilidad mayor al 80%, luego del cual se podría realizar alguna prueba adicional formal.

Otros sugieren que la mejor estrategia sería hacer pruebas a los pacientes con riesgo de accidentes de tránsito, con quejas de deterioro cognitivo o con alteraciones en su desempeño laboral.

MANEJO TERAPÉUTICO

A pesar de las características clínicas no evidentes de la EHM y la CHE, se ha demostrado que hay un significativo deterioro en la calidad de vida, por lo que prevalece la indicación de tratar a estos pacientes. Las guías ASSLD y EASL no recomiendan el tratamiento rutinario sino y sugieren que los casos sean evaluados individualmente (figura 3).

Aminoácidos de cadena ramificada

Kato et al. demostraron que el déficit de aminoácidos (valina, leucina e isoleucina) de cadena ramificada (AACR) está negativamente asociado a la severidad de la EHM. De esta manera, los suplementos de AACR podrían ser considerados como agentes terapéuticos para la EHM. De hecho, los estudios randomizados controlados conducidos por Plauth et al. examinaron los efectos de los suplementos de AACR oral en los pacientes con EHM y probaron que mejoraban la función sicomotora, la atención, la inteligencia práctica y la capacidad de conducir vehículos. Recientemente, un metaanálisis conducido por Gluud et al. no pudo encontrar una diferencia significativa en la mejoría de la EHM.

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa (galactósido-fructosa) y el lactitol son disacáridos no absorbibles

que no pueden ser hidrolizados por las disacaridasas intestinales; son metabolizados en el colon a ácido láctico y acético. Estos disacáridos estimulan la incorporación de amonio dentro de las proteínas bacterianas, reduciendo la cantidad disponible para la absorción intestinal. Además, la fermentación bacteriana disminuye el pH colónico aminorando la absorción del amonio por difusión no-iónica y promoviendo también el crecimiento de lactobacilos no productores de amonio. La lactulosa también tiene un efecto catártico, incrementando hasta 4 veces la excreción de nitrógeno.

Aunque Prasad et al. concluyeron que el tratamiento con lactulosa mejoraba la calidad de vida y la función cognitiva de los pacientes con EHM, muchos estudios posteriores han tenido resultados variables. El estudio de Sidhu et al. encontró que la lactulosa mejoraba las pruebas cognitivas y la calidad de vida en la EHM en un 69,1% a los 3 meses.

La lactulosa se utiliza a dosis de 30 a 60 ml por vía oral dividida en 2 a 4 dosis hasta lograr 2 a 3 deposiciones por día. Y el lactitol a dosis de 10 g cada 6 horas o 67 g/100 ml hasta lograr 2 deposiciones diarias.

Rifaximina

Rifaximina es un antibiótico de amplio espectro de acción no sistémica con mínimos efectos adversos, con estructura similar a la Rifampicina. Inhibe la síntesis proteica/RNA bacteriana. Estructuralmente, su anillo benzoimidazólico no permite la absorción sistémica, con una excreción primaria intestinal por heces y bajos niveles de droga en la orina y la bilis. Su concentración en el intestino permite la modulación bacteriana (reducción de la población bacteriana de 100 a 1000 veces), la disminución del amonio intestinal, de los niveles de citoquinas proinflamatorias y de la formación de endotoxinas. Bajaj et al. demostraron que los pacientes con EHM tratados con Rifaximina por un periodo de 8 semanas tuvieron una considerable mejora en la habilidad de manejo, deterioro cognitivo y en el SIP comparados con un grupo placebo. Estos resultados fueron confirmados en otro estudio ramdomizado controlado en el cual los autores probaron que la Rifaximina mejora significativamente las funciones cognitivas y la calidad de vida en los pacientes con EHM. Recientemente, un estudio que comparó Rifaximina con lactulosa para revertir la EHM y mejorar la calidad de vida no pudo encontrar una diferencia significativa entre ambos grupos, pero sí en los eventos adversos (flatulencia, dolor abdominal y diarrea con lactulosa). La resolución de la EHM a los 3 meses fue del 73.7% en el grupo de Rifaximina y de 69,1% en el de lactulosa. La dosis recomendada es de 550 mg dos veces al día.

Probióticos

Los probióticos han demostrado tener un rol en el manejo de los pacientes con EHM. Estos agentes fueron primariamente estudiados para la EH, pero han evidenciado beneficios en los pacientes con enfermedad mínima. Los prebióticos son definidos

como ingredientes no digeribles en alimentos que selectivamente estimulan el crecimiento y/o actividad de las bacterias en el colon, mejorando la salud. Los probióticos son microbios vivos que alteran el balance intestinal de la microflora. A la combinación de probióticos y prebióticos se le denomina simbióticos. La microflora intestinal genera amonio; su modulación con prebióticos, probióticos y simbióticos ha sido evaluada en varios pequeños estudios y ha sido recientemente descrita en un metaanálisis de 9 estudios que mostró evidencia sustancial de la eficacia de los prebióticos, probióticos y simbióticos en el tratamiento de la EHM. El uso de simbióticos y probióticos fue asociado a una mejoría de 50 y 60% de la EHM. Los pacientes aceptan mejor los probióticos y simbióticos que la lactulosa porque no tienen los efectos adversos de esta última. Una revisión Cochrane en el 2011 que incluyó 7 estudios evaluó el uso de probióticos en el tratamiento de la EHM, demostrando la ventaja de los probióticos frente al no tratamiento al mejorar la sobrevida y la calidad de vida, así como reducir el número de eventos adversos. Los hallazgos incluyeron la reducción del amonio plasmático. Cuando los efectos de los probióticos fueron comparados con los de la lactulosa, no se encontró diferencia significativa. Lactobacillus y Bifidobacterium parecen ser las especies más prometedoras, pero aún faltan más estudios en estas áreas. Mittal et al. reportaron reversibilidad de las pruebas psicométricas en 35% a los de 3 meses.

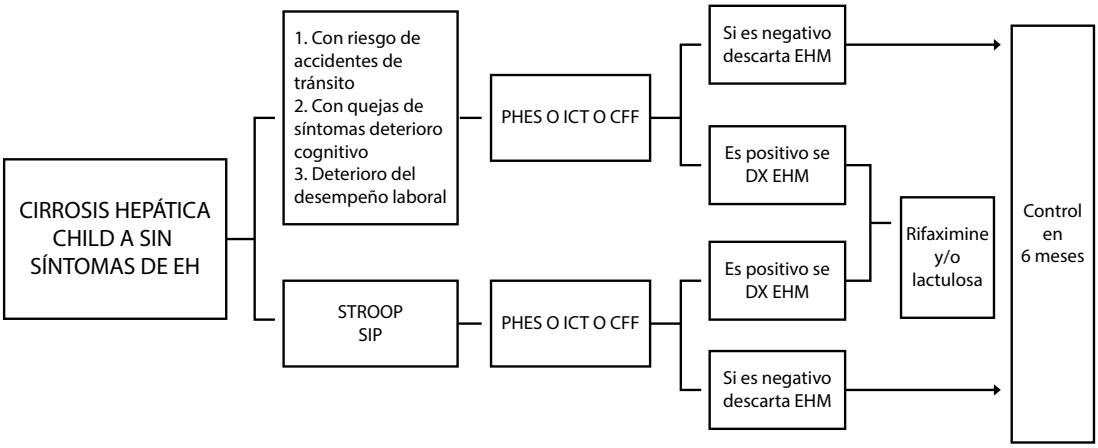
L-ornithine-L-aspartate

L-ornithine-L-aspartate (LOLA) ha demostrado reducir los niveles de amonio por desregulación de la glutamina sintetasa y la actividad del ciclo de la urea. L-ornitina y L-aspartata son separadamente metabolizados a la forma de glutamato, el cual, combinado con el amonio, resulta en la formación de glutamina. Así, LOLA disminuye las concentraciones del amonio plasmático por el incremento del metabolismo del amonio a glutamina. Bai et al. evaluaron 8 estudios randomizados controlados (646 pacientes, 46% con diagnóstico de EHM) y encontraron que el tratamiento con LOLA disminuía los niveles de amonio sérico sin incrementar las reacciones adversas. Un estudio comparativo de Mittal et al. reportó mejoría en las pruebas psicométricas en 35% de los pacientes a los de 3 meses, con similares resultados al uso de probióticos con dosis de 6 g cada 8 horas.

Las terapias propuestas para la EHM y la CHE, principalmente la lactulosa y/o Rifaximina, son actualmente las mismas usadas para el tratamiento y profilaxis de la OHE. Sin embargo, en muchos casos estas medidas solo mejoran los índices de función cerebral (psicométricos o neurosicológicos) o disminuyen el amonio. Otras estrategias deben dirigirse a modificar la dieta, la microflora intestinal y corregir los factores precipitantes adicionales como la hiponatremia. Ya que la EHM es una condición crónica, las drogas que se usen en su tratamiento deben limitarse a aquellas que puedan ser administradas por periodos prolongados y sin eventos adversos significativos.

Proponemos un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la EHM, el que utilizamos en el caso clínico presentado (figura 4).

FIGURA 4. *Algoritmo propuesto de diagnóstico y tratamiento de la EHM.*



NUESTRO CASO CLÍNICO

Nuestra paciente tenía diagnóstico previo de cirrosis hepática Child-Pugh A por hepatitis C. En la consulta ambulatoria manifestó un deterioro cognitivo que afectaba su actividad laboral. Se le aplicó la prueba de EncephalApp Stroop y resultó positiva. Posteriormente, la prueba PHES confirmó el diagnóstico de EHM. Se inició tratamiento con lactulosa y Rifaximina a las dosis sugeridas por un periodo de 3 meses, luego del cual las pruebas que se realizaron resultaron normales.

CONCLUSIONES

- La EHM tiene una alta prevalencia en los pacientes con cirrosis hepática.
- Se caracteriza por deterioro en la calidad de vida, mayor riesgo de caídas, de accidentes de tránsito y de evolución a OHE.
- No existe consenso sobre el tipo de pacientes que debería ser evaluado para EHM.
- La detección de la EHM requiere pruebas que son difíciles de realizar en la práctica clínica. No obstante, la prueba EncephalApp Stroop y el cuestionario SIP podrían ser herramientas de despistaje útiles por ser de rápida evaluación y alta sensibilidad. Sin embargo, se necesitan más estudios.
- El tratamiento de la EHM debe ser individualizado y tiene como objetivo principal mejorar la calidad de vida y su pronóstico. Tanto la lactulosa como la Rifaximina son las terapias con los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003044.

2. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001939.

3. Amodio P, Ridola L, Schiff S, Montagnese S, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Trezza M, Marzano C, Flaiban C, Angeli P, Cona G, Bisiacchi P, Gatta A, Riggio O. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2010;139(2):510-8.

4. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of Rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(Suppl 1).

5. Bajaj JS. et al. Validation of EncephalApp, Smart-Based Stroop Test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1828-35.

6. Bajaj JS, Khoruts A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis. J Hepatol 2020;1. In press.

7. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, et al. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents. Hepatology 2012;55:1164-71.

8. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, et al. Inhibitory control test is a simole method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterology 2007;102:754-60.

9. Bajaj JS, Thacker L, Heuman D, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents. Hepatology 2013;58:1122-32.

10. Bustios C, Davalos M, Roman R, et al.Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM EsSalud. Rev Gastroenterol Peru 2007:238-45.

11. Caceres B, Roca V, Flores F, Diaz J. Prevalencia y factores asociados de encefalopatía hepática mínima en pacientes ambulatorios del servicio de hígado de un hospital público de Lima, Perú (póster, Congreso Peruano de Hepatología 2014).

12. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, et al. Diagnostic and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver. Dig Dis Sci 2010;55(8):2381-90.

13. Formentin C, et al. The psychomotor vigilance task: role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability. J Hepatol 2019;70(4):648-57.

14. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain aminoacids for

people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2017;5(5):CD001939.

15. Guarner-Argente C, Sanchez E, Vidal S, et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ter 2010;31:1192-9.

16. Häussinger D, Görg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swell-ing and cerebral ammonia toxicity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010;13:87-92.

17. Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, et al. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis; a preliminary, prospective open-label study. Hepatol Res 2013;43:452-8.

18. Kavish R, Paditar DO, Bajaj J. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(12):2048-61.

19. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Efectos de los aminoácidos de cadena ramificada en encefalopatía hepática y resultados en pacientes con cirrosis hepática. Nutrición in Clinical Practice (ASPEN) 2013;28:580-8.

20. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, et al.; Hepatic encephalopathy and fitness to drive. Gastroenterology 2009;137(5):1706-15.

21. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, et al. Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. Hepatology 2002;35(2):357-66.

22. Lauridsen MM, Gronbaek H, Nauser EB, Leth ST, Vilstrup H. Gender and age effects on the continuous reaction times method in volunteers and patients with cirrhosis. Metab Brain Dis 2012 (Epub ahead of print). Doi: 10.1007/s11011-012-9318-6.

23. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. Am J Gastroenterol 2011;106(6):1081-8.

24. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004;39:1441-9.

25. Lockwood AH, Weissenborn K, Bokemeyer M, Tietge U, Burchert W. Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in nonalcoholic cirrhotics. Metab Brain Dis 2002;17:29-40.

26. Marchetti P, Avanzo D. Electroencephalography alterations in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2011;141:1680-5.

27. McGee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2011;11:CD008716.

28. Mittal VV, Sharma BC, Sarin SK. A randomized controlled trial

comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23(8):725-32.

29. Mullen KD, Ferenci P, Bass NM, et al. An algorithm fo the management of hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 2007;27(Suppl 2):32-48.

30. Nabi E, Thacker LR, Wade JB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy without specialized tests. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(8):1384-9.

31. Nie YQ, Zeng Z, Li YY, Sha WH, Ping L, Dai SJ. Long-term efficacy of lactulose in patients with subclinical hepatic encephalopathy. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2003;42:261-3.

32. Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV, Panickar KS. New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. Metab Brain Dis 2007;22:219-34.

33. Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR. Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity. Metab Brain Dis 2009;24:103-17.

34. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003;114:188-93.

35. Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and risk of hospitalisation. Am J Gastroenterol 2014;109:1757-63.

36. Plauth M, Roske AE, Romaniuk P, Roth E, Ziebig R, Lochs H. Post-feeding hyperammonaemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver cirrhosis: role of small intestinal ammonia release and route of nutrient administration. Gut 2000;46:849-55.

37. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2007;45(3:)549-59.

38. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int 2009;29(5):629-35.

39. Ridola L, et al. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. World J Gastroenterol 2018;24(48):5446-50.

40. Romero-Gomez M, Jover M, Del Campo JA, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. Ann Intern Med 2010;153:281-8.

41. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, et al. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. J Hepatol 2004;41:49-54.

42. Schomerus H, et al. Quality of life

in cirrhotic with minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2001;16:37-41.

43. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neurophysiological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. J Hepatol 2004;40(2):247-54.

44. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and symbiotics on minimal hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:662-71.

45. Sidhu SS, et al. Rifaximine vs lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Liver International 2016;36(3):378-85.

46. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME trial). Am J Gastroenterol 2011;106:307-16.

47. Smith JM, Misiak H. Critical Flicker Frequency (CFF) y drogas sicotrópicas en sujetos humanos normales - una revisión. Psychopharmacology 1976;47:175-82.

48. Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy. PLoS One 2016;11(1):e1046076.

49. Tizianello A, Deferrari G, Garibotto G, et al. Renal ammoniagenesis in men with acute metabolic alkalosis. Contrib Nephrol 1988;63:105-13.

50. Torlot F, McPhail Mc, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2013;37(5):527-36.

51. Urios A, Mangas-Losada A, Jimenez-Garzo C, et al. Altered postural control and stability in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy correlate with cognitive deficits. Liver Int 2017;37(7):1013-22.

52. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014. Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;60(12):715-35.

53. Wein C, et al. Minimal encephalopathy impairs fitness to drive. Hepatology 2004;39:739-43.

54. Weissenborn K. Psychometric test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy Metab Brain Dis 2013;28:227-9.

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica

CRISTIAN D. RÍOS PÉREZ ▲, LUIS S. MARSANO OBANDO ▲

CASO CLÍNICO

Varón de 51 años de edad, con historia de consumo crónico de alcohol, acude al hospital debido a múltiples episodios de diarrea asociados a fatiga y mareos durante los últimos 7 días. Los hallazgos significativos en el examen físico fueron: taquicardia, ictericia, telangiectasias en el tórax, hepatomegalia asociada a leve dolor durante la palpación, asterixis y orientación parcial en tiempo y espacio (solo en persona). Los exámenes de laboratorio iniciales indican AST: 61 U/L, ALT: 55 U/L, bilirrubina: 39.9 mg/dL, fosfatasa alcalina: 288 U/L, creatinina: 14.88 mg/dL, CK: 2057 U/L, leucocitos: 10,100, INR: 1.46, TP: 17.3 segundos, procalcitonina: 4.52. El análisis completo de orina reveló esterasa leucocitaria positiva, 14 leucocitos y 40 hematíes por campo, negativo para nitritos. Se halló la toxina de C. difficile en heces y el cultivo de estas fue negativo para Shigella sp. y Salmonella sp.

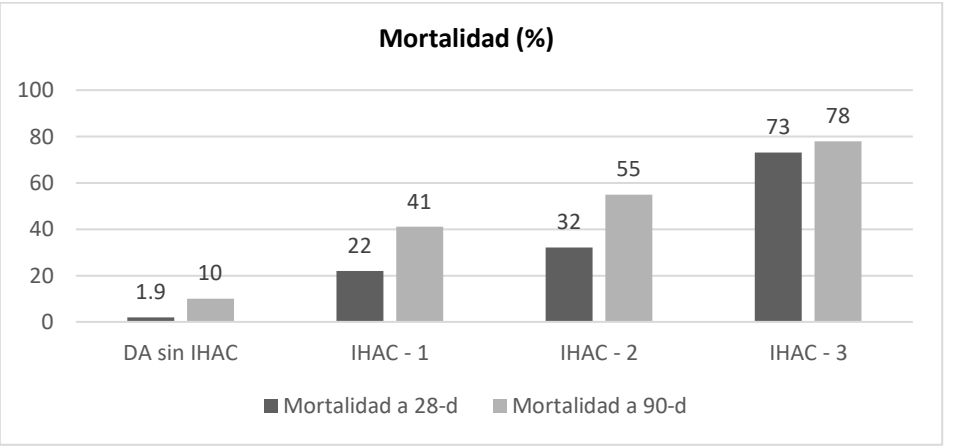
DEFINICIÓN

La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC o ACLF por sus siglas en inglés) es una condición distinta a la descompensación aguda (DA) en un paciente con cirrosis. La principal diferencia entre ambas entidades es la alta mortalidad a corto plazo asociada a la primera (figura 1).

Debido a la falta de consenso global, esta condición ha tenido diferentes definiciones. Una de las primeras fue establecida por la Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL por sus siglas en inglés), que la describió como "un daño hepático agudo que se manifiesta por ictericia (bilirrubina de 5 mg/dL o más) y coagulopatía (INR de 1.5 o más), que se puede complicar con la presencia de ascitis y/o encefalopatía hepática en un periodo de 4 semanas" (Sarin et al. 2009).

Por otro lado, el año 2013 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés) realizó un estudio multicéntrico prospectivo (CANONIC) con la finalidad de establecer una definición para la IHAC capaz de identificar a los pacientes cirróticos con alta mortalidad a corto plazo (Moreau et al. 2013). Este estudio solo incluyó a pacientes cirróticos con descompensación aguda, los que fueron estratificados de acuerdo con la

FIGURA 1. *Mortalidad asociada a la descompensación aguda sin insuficiencia hepática aguda sobre crónica y con ella (EASL-CLIF).*



Fuente: Referencia 1.

TABLA 1. *Puntaje CLIF-SOFA.*

Órgano/Sistema	0	1	2	3	4
Hígado (bilirrubina, mg/dL)	<1.2	>1.2-<2.0	>2.0 -<6.0	>6 - <12	>12
Renal (creatinina, mg/dL)	<1.2	>1.2-<2.0	>2.0 -<3.5	>3.5 - <5 O uso de HD	>5 O uso de HD
Cerebral (grado de encefalopatía hepática, EH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (INR)	<1.1	<1.1-<1.5	>1.25 - <1.5	>1.5 - <2.5	>2.5 o PLT<20x10^9/L
Circulación (PAM, mm Hg)	>70	<70	Dopamina </=5 o Dobutamina, o Terlipresina	Dopamina> 5 o E<0.1, o NE<0.1	Dopamina >15 o E>0.1, o NE>0.1
Pulmones PaO/Fio2, o SpO2/Fio2	>400 >512	>300-<400 >357-<512	>200- <300 >214 - <357	>100 - <200 >89-<214	<100 <89

EH, encefalopatía hepática; E, Epinefrina; NE, Norepinefrina; HD, hemodiálisis.
Fuente: Referencia 1.

presencia de falla orgánica. Los criterios para definir la falla orgánica se basaron en una versión modificada del puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), puntaje CLIF-SOFA (tabla 1). Los criterios diagnósticos propuestos en el estudio CANONIC requerían tres características: descompensación aguda previa, presencia de falla orgánica, y una mortalidad mayor al 15% dentro de los primeros 28 días (valor predefinido en el estudio).

Por último, el estudio NACSELD (realizado en EE. UU.) incluyó en la definición de IHAC hasta cuatro fallas orgánicas con definición estricta: la necesidad de diálisis,

TABLA 2. *Comparación de los componentes que definen la falla de órgano en la IHAC.*

Órgano	APASL	EASL-CLIF	NACSELD
Hígado	Bilirrubina >/= 15 y 25 mg/dL	Bilirrubina >/= 12 mg/dL	
Coagulación	PT/INR>/= 1.8 y 2.5	PT/INR >/= 2.5	
Riñón	Creatinina >/= 0.7 y 1.5 mg/dL	Creatinina >/= 2 mg/dL Diálisis	Diálisis
Cerebro	Encefalopatía grado I-II y III-IV	Encefalopatía grado III-IV	Encefalopatía grado III-IV
Circulación	Lactato >/= 1.5 y 2.5	Uso de vasopresores	Uso de vasopresores
Respiratorio	-	PaO2/FiO2 </= 200, o SpO2/FiO2 </= 214	Ventilación mecánica
AUROC de la mortalidad	0.78	0.83	0.85

En APASL grado 1 = 5-7 puntos; grado 2 = 8-10 puntos; grado 3 = 11 o más. Se gana 1 punto por cada primer valor de definición en cada órgano y 2 por cada segundo valor incremental del mismo órgano (http://www.aclf.in/?page=doctor_aarc_grade_cal). En EASL-CLIF (http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx) y NACSELD (https://nacseld.org/calculator) se suma el número de falla de órganos.

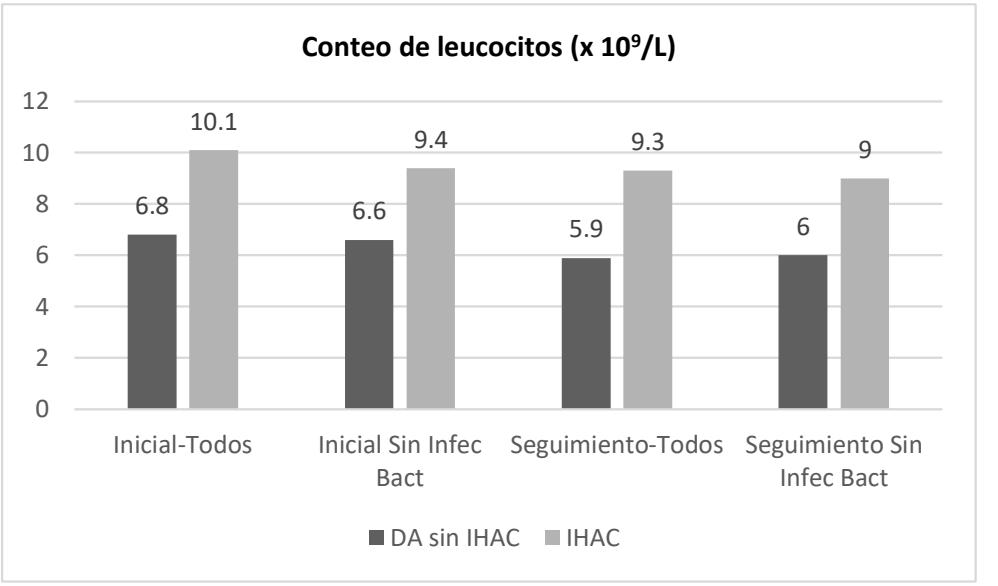
la necesidad de ventilación mecánica, el desarrollo de shock, y/o el desarrollo de encefalopatía hepática de grado 3 o 4.

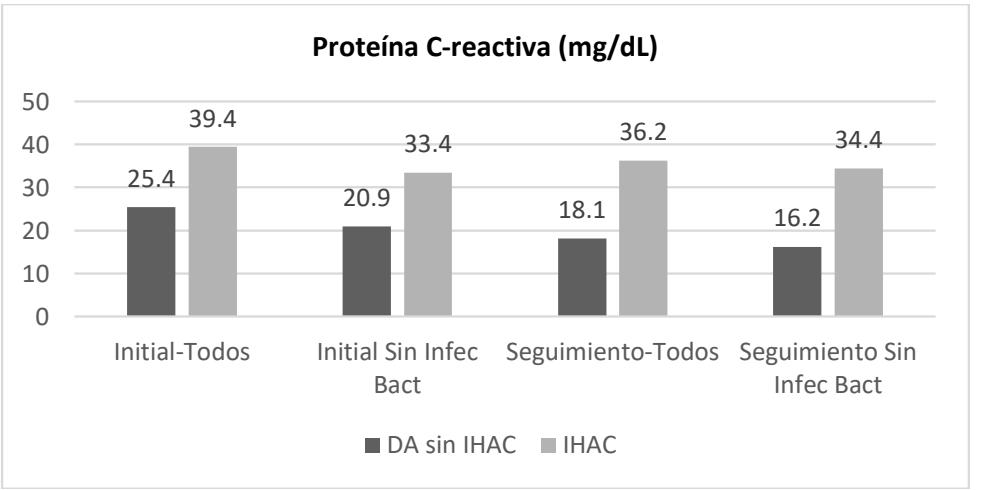
El estudio CANONIC demostró que la falla de más de dos órganos extrahepáticos en los pacientes con cirrosis e infección bacteriana se asocia con una elevada mortalidad. La tabla 2 compara estos 3 sistemas para definir y cuantificar la IHAC.

Mientras que la APASL incluyó a pacientes no cirróticos dentro de la definición de la IHAC, las otras dos organizaciones solo incluyeron a pacientes cirróticos (compensados o descompensados). Estas diferencias forzaron a la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO por sus siglas en inglés) a definir la IHAC como "un síndrome que ocurre en pacientes con una enfermedad hepática crónica (con o sin diagnóstico previo de cirrosis), y que se caracteriza por una descompensación aguda que resulta en falla hepática (ictericia y prolongación de INR) junto con la falla de uno o más órganos extrahepáticos, y que está asociada a una alta mortalidad dentro de los 3 meses" (Jalan et al. 2014).

Los mecanismos exactos involucrados en la fisiopatología de la IHAC aún son desconocidos. Sin embargo, muchos estudios resaltan la intensa respuesta inflamatoria sistémica que se observa en los pacientes con IHAC. Estudios previos encontraron niveles elevados de marcadores inflamatorios, incluyendo IL-6, IL8, TNF-a, MCP-1 (Moreau et al. 2013, Solé y Solá 2018). La expresión clínica de la respuesta inflamatoria en la IHAC es mucho más notoria que en la DA en los pacientes con cirrosis. Nótese la comparación de lucocitosis y niveles de la proteína C reactiva en la figura 2.

FIGURA 2. *Conteo de leucocitos y niveles de proteína C-reactiva en la DA y en la IHAC (estudio CANONIC).*





Modificado de Moreau et al. 2015.

La prevalencia de esta enfermedad oscila entre 24-34%, dependiendo de la definición usada (Solé y Solá 2018). En el Perú, un estudio encontró que la frecuencia de la IHAC en los pacientes cirróticos fue de 28.8% (Rosado Cipriano et al. 2018).

Los factores precipitantes de la IHAC dependen de la región evaluada. En Asia, el factor más frecuente es la reactivación del virus de la hepatitis B. En Europa y Estados Unidos, las infecciones bacterianas son la causa más común de la IHAC, seguida de la hepatitis alcohólica

TABLA 3. *Desencadenantes de la IHAC.*

- Infección bacteriana (39%) (comúnmente neumonía y peritonitis bacteriana espontánea)
- Alcohol (23%)
- Sangrado gastrointestinal (18%) (si causa ictericia o coagulopatía)
- Medicación o hierba/medicina alternativa
- Exacerbación de hepatitis autoinmune
- Exacerbación de enfermedad de Wilson
- Exacerbación de VHB (VHB-DNA > $2x10^4$ IU/mL)
- Hepatitis viral tipo A, C, D o E
- Infección no bacteriana
- Sepsis
- TIPS
- Paracentesis sin reemplazo de albúmina
- Cirugía
- Otro
- No desencadenante (43%)
- Más de un desencadenante (30%)

Modificado de Arroyo et al. 2015.

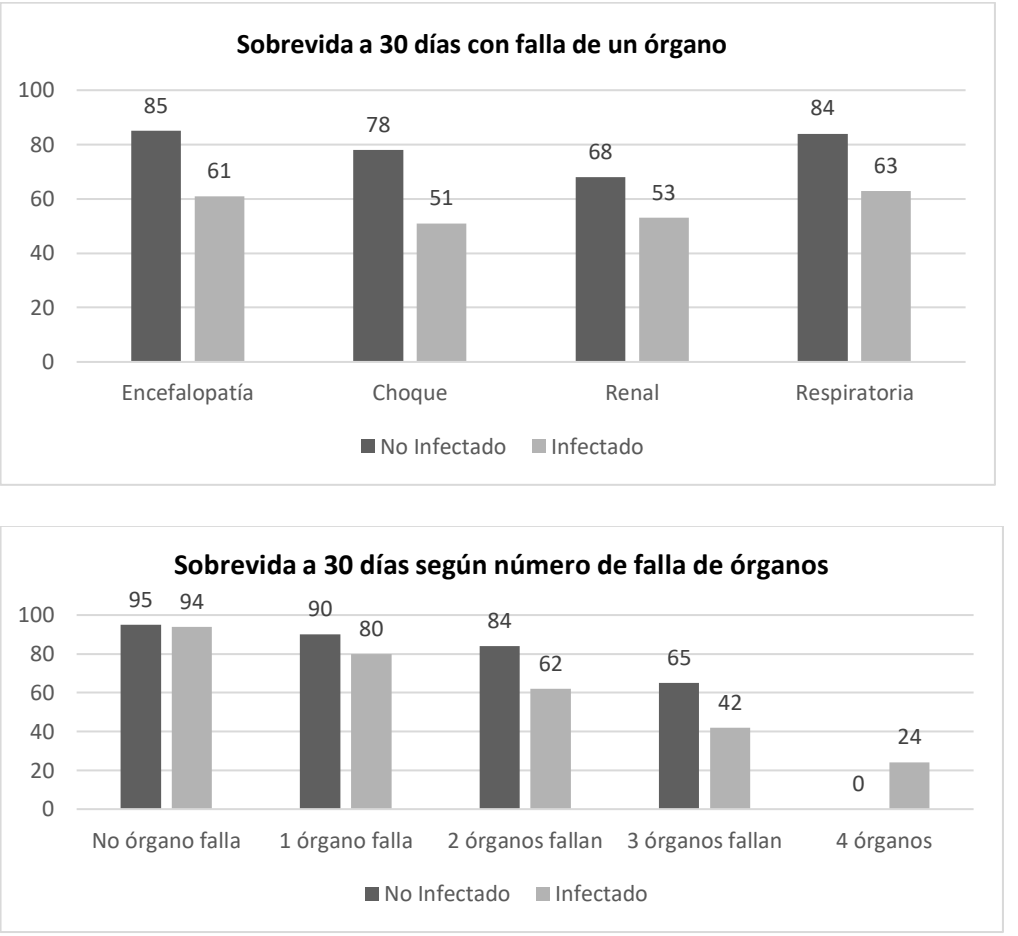
(tabla 3). La infección se considera como factor precipitante solo si está presente al momento de la admisión o se detecta dentro de las primeras 48 horas. En los niños, la causa más común es la exacerbación de la hepatitis autoinmune o de la enfermedad de Wilson.

MORTALIDAD, EVOLUCIÓN E ÍNDICES PRONÓSTICOS

Según los datos del estudio CANONIC, la mortalidad descrita a 28 y a 90 días es del 33% y 51% respectivamente. Esta mortalidad fue independiente de los factores precipitantes, pero el puntaje ACLF-CLIF y el grado de leucocitosis fueron los factores más importantes para predecir la mortalidad. No se sabe con seguridad si el antecedente de un episodio de descompensación aguda puede predecir la mortalidad en los pacientes con IHAC. El estudio CANONIC demostró que aquellos sin un cuadro de descompensación previo tuvieron grados más severos de IHAC. Contrariamente, Yoon et al. señalaron que las descompensaciones agudas previas estuvieron asociadas con un incremento en la mortalidad a largo plazo, y propusieron la teoría de que cada descompensación agota las "reservas hepáticas", pudiendo ser un factor importante durante la respuesta inflamatoria inapropiada o severidad de la IHAC (Yoon et al. 2019)

La relevancia de la falla orgánica en la mortalidad de los pacientes con IHAC fue establecida en el estudio NACSELD. O'Leary et al. (2018) además demostraron que la encefalopatía, la falla respiratoria y la presencia de shock son los que tienen mayor impacto, y que el desarrollo de una infección concomitante empeora la sobrevida a 30 días en todos los grupos (figura 3). Una peculiaridad de la IHAC es el riesgo de desarrollar edema cerebral como complicación de la encefalopatía hepática. El edema cerebral es excepcionalmente raro durante la descompensación aguda sin IHAC. El predictor más importante de desarrollo de edema cerebral en los

FIGURA 3. *Sobrevida a 30 días por falla de órganos y presencia de infección (NACSELD).*



Modificado de O'Leary et al. 2018.

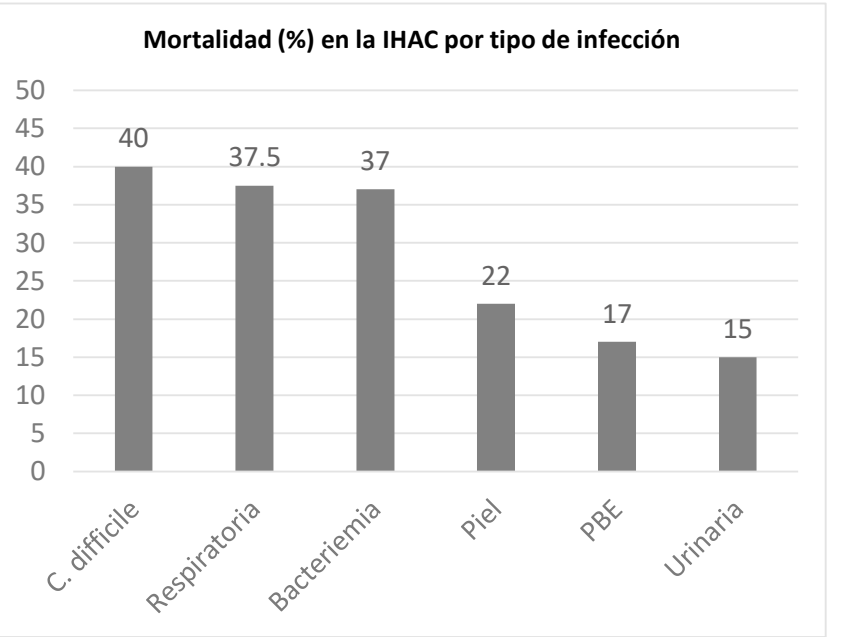
pacientes con IHAC es un nivel de amonio mayor a 75 mMol/L.

Las infecciones son los factores precipitantes más comunes en Europa y Estados Unidos, y las asociadas con mayor mortalidad han sido las infecciones por C. difficile, las respiratorias y las bacterianas (figura 4).

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, siendo las causadas por bacterias grampositivas las más comunes. Existe un gran porcentaje de pacientes con evidencia clínica de infección sin identificación de un patógeno (figura 5).

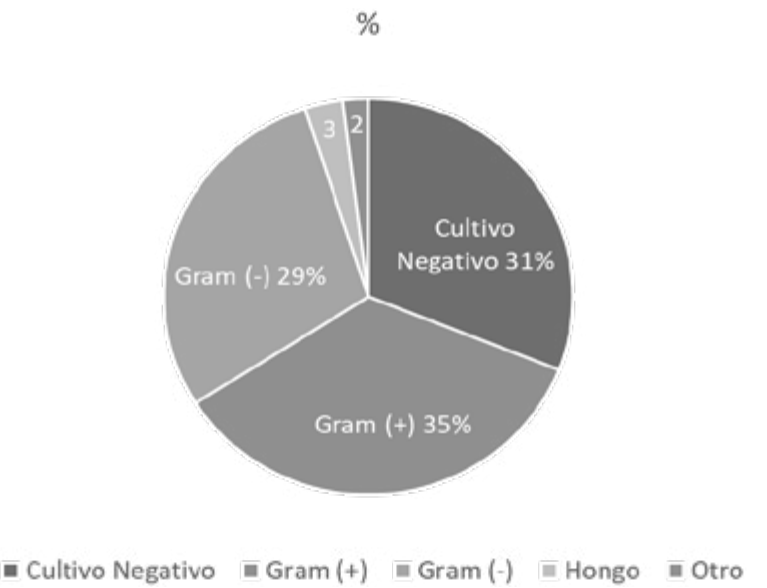
Los pacientes con IHAC pueden desarrollar múltiples infecciones. Estas pueden ser adquiridas en la comunidad, en entidades como los asilos de ancianos u hogares de enfermería, o nosocomiales. Dentro de las causas más comunes de una primera infección (usualmente adquiridas en la comunidad) se encuentran la peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones del tracto urinario y la bacteriemia. La segunda

FIGURA 4. *Mortalidad en la IHAC asociada al tipo de infección.*



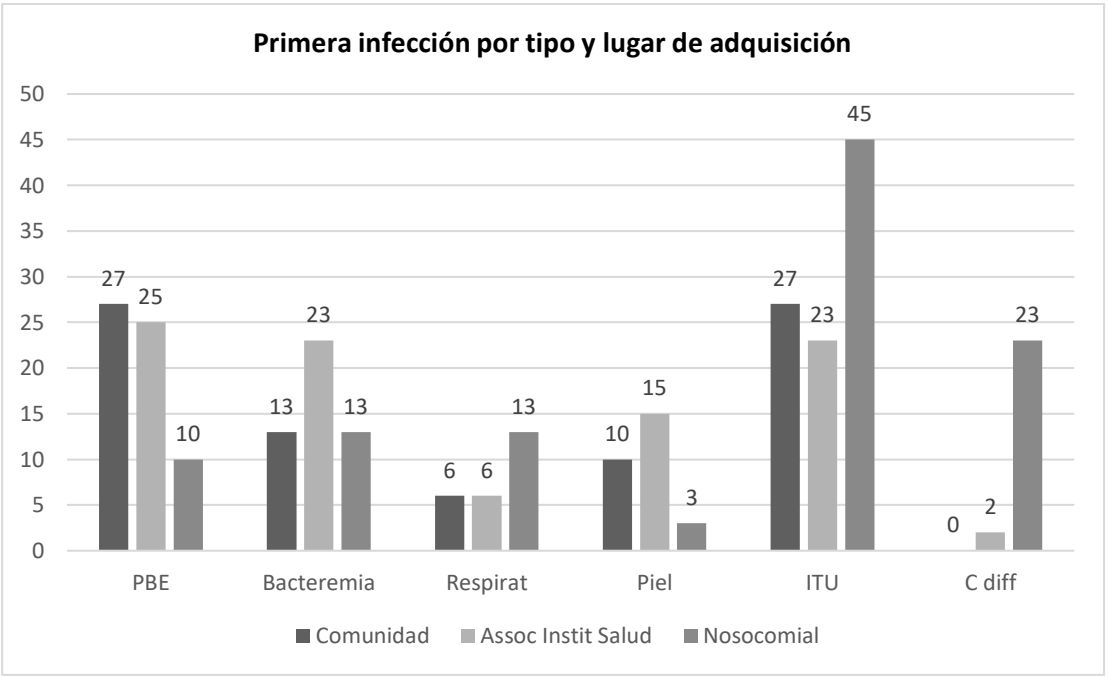
Modificado de Bajaj et al. 2012.

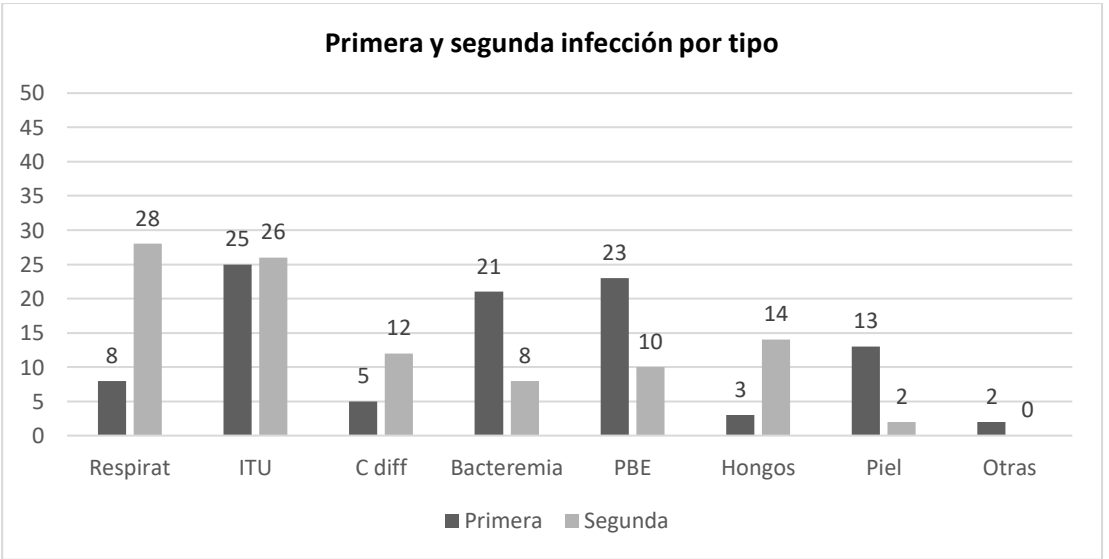
FIGURA 5. *Tipo de patógeno que causa la infección en la IHAC.*



Fuente: Referencia 2.

FIGURA 6. *Primera y segunda infección en la IHAC.*





Modificado de Bajaj et al. 2012.

TABLA 4. *Curso clínico de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica.*

	Se resuelve	Mejora	Estable o fluctúa	Empeora
IHAC-1	55%	N/A	24%	21%
IHAC-2	35%	14%	26%	26%
IHAC-3	16%	16%	68%	N/A

IHAC-1: falla de un órgano, IHAC-2: falla de 2 órganos, IHAC-3: falla de 3 o más órganos.
El principal predictor de mortalidad es la evolución del paciente. Por ejemplo, un paciente que se presenta con IHAC-2 y evoluciona a IHAC-1 tiene mejor sobrevida que aquel que se presenta con IHAC-1 y permanece en ese nivel (figura 7).
Modificado de Gustot et al. 2015.

infección (frecuentemente nosocomial) es devastadora y usualmente causa la muerte. Las infecciones secundarias frecuentemente son del tracto respiratorio y urinario, seguidas por las infecciones por hongos y por C. difficile (figura 6).

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, siendo las causadas por bacterias grampositivas las más comunes. Existe un gran porcentaje de pacientes con evidencia clínica de infección sin identificación de un patógeno (figura 5).

Los pacientes con IHAC pueden desarrollar múltiples infecciones. Estas pueden ser adquiridas en la comunidad, en entidades como los asilos de ancianos u hogares de enfermería, o nosocomiales. Dentro de las causas más comunes de una primera infección (usualmente adquiridas en la comunidad) se encuentran la peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones del tracto urinario y la bacteriemia. La segunda infección (frecuentemente nosocomial) es devastadora y usualmente causa la muerte. Las infecciones secundarias frecuentemente son del tracto respiratorio y urinario, seguidas por las infecciones por hongos y por C. difficile (figura 6).

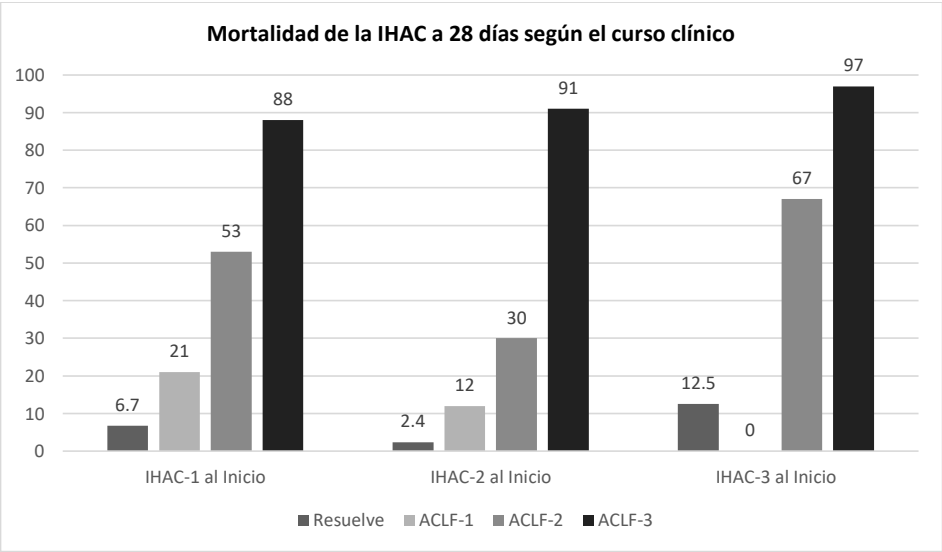
EVOLUCIÓN (Figura 7)

Según el estudio CANONIC, solo 20-22.5% de los pacientes con DA tenían IHAC al momento de ser admitidos en el hospital, y un 11% adicional la desarrollaron durante la hospitalización. Dentro de los pacientes con DA que desarrollaron IHAC, el 48% tuvo falla orgánica en dos o más órganos. La mortalidad es muy alta en los pacientes que presentan falla orgánica de 4 o más órganos. De todos los pacientes que fueron diagnosticados con IHAC, el 81% desarrolló el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) dentro de los primeros 7 días.

Los pacientes con IHAC tienen un curso variable: algunos logran la resolución, otros mejoran pero no la resuelven, otros fluctúan o se mantienen estables y, finalmente, otros empeoran (tabla 4). La tendencia a la resolución o la mejora es mayor en los pacientes con IHAC-1 o IHAC-2, mientras es baja en IHAC-3.

De estas observaciones se desprende que lo más importante para mejorar el pronóstico del paciente es la identificación y manejo temprano de cualquier falla de órgano. Estos pacientes requieren monitoreo clínico y de laboratorio cercanos, con pruebas de laboratorio que identifiquen una posible

FIGURA 7. *Mortalidad de la IHAC según el curso clínico.*



Modificado de Gustot et al. 2015.

TABLA 5. *Selección del modelo de predicción para la IHAC de acuerdo con la situación.*

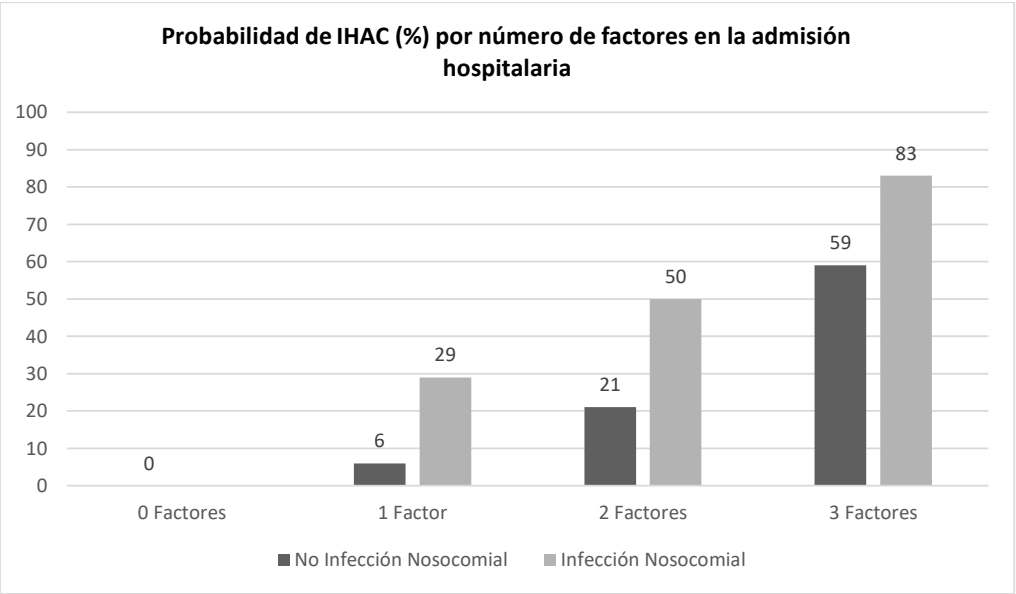
	APASL	EASL-CLIF	NACSELD
Condición del paciente	Con o sin cirrosis	Con cirrosis	
Daño primario	Hepático (virus, alcohol, daño medicamentoso, etc.)	No hepático (infección, cirugía, …)	
Uso clínico	• Evaluación de respuesta a tratamiento • Identifica oportunidad de trasplante • Identifica pacientes para terapia regenerativa o para terapia de apoyo hepático		Ayuda para discusiones de futilidad

Modificado de Lai JC, Curso de Postgrado de la AASLD, 2019.

infección, deterioro renal o sangrado, para así intervenir en forma inmediata.

Existen diversas fórmulas (APASL, EASL-CLIF y NACSELD) para monitorizar la evolución y pronosticar la mortalidad. Las de APASL y EASL-CLIF son más cuantitativas y útiles para el seguimiento y pronóstico, mientras la de NACSELD es solo útil para el pronóstico. La fórmula más apropiada para cada paciente depende de otros criterios. La de APASL solo se puede usar en los pacientes sin cirrosis y cuando el desencadenante se debe a un daño hepático, mientras si es extrahepático se sugiere utilizar las fórmulas EASL-CLIF o NACSELD (tabla 5).

FIGURA 8. *Predictores de CLIF-IHAC en pacientes cirróticos admitidos por descompensación aguda.*



FACTORES: MELD >13; hemoglobina <9.8 mg/dL; leucocitos >5.6 x 109/
Modificado de Zaccherini et al. 2019.

PREVENCIÓN

Es posible predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar IHAC al momento de su hospitalización. Recientemente, Zaccherini et al. (2019) identificaron que un MELD >13, una hemoglobina <9.8 g/dL y un conteo de leucocitos >5.6x 109 /L son factores que pueden predecir el desarrollo de IHAC en los pacientes cirróticos con DA (figura 8).

La prevención debe enfocarse en impedir la presencia de factores precipitantes. Es posible disminuir el desarrollo de enfermedades nosocomiales evitando el uso innecesario de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Se ha demostrado que los IBP incrementan el riesgo de colitis por Clostridioides difficile y de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Además, se recomienda evitar el uso prolongado de catéteres urinarios y endovenosos. También se aconseja utilizar clorhexidina para el cuidado oral de los pacientes que requieran ventilación mecánica (tabla 6).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con IHAC se basa en el reconocimiento y diagnóstico temprano, la identificación y el control de los factores precipitantes (en caso de

TABLA 6. *Prevención de la IHAC.*

EVITAR INFECCIONES, ESPECIALMENTE LAS NOSOCOMIALES
•Evitar el uso de inhibidores de la bomba de protones (riesgo de PBE y *C. difficile*)
•Evitar catéteres urinarios
•Minimizar la duración y optimizar el manejo de catéteres endovenosos
•Usar Ceftriaxona 1 g/día en los pacientes cirróticos con sangrado de tracto digestivo
•Usar antibióticos en los pacientes hospitalizados con ascitis y proteína <1.5 g/dL
•Cuidar la cavidad oral (neumonía aspirativa + ventilación mecánica) con clorhexidina
EVITAR OTROS DESENCADENANTES DE LA IHAC
•Uso apropiado de albúmina endovenosa después de paracentesis
•Uso juicioso de profilaxis con antibióticos (d/c en resistencia a quinolonas), especialmente después de un episodio de PBE
•Uso de profilaxis primaria contra sangrado varicoso esofágico
•Evitar hepatotóxicos
•Minimizar el uso de drogas
•Vacunar contra influenza, neumonía, hepatitis A y B, etc.
•Evitar el uso de IBP en pacientes externos (solo con indicación clara)
•Cumplimiento estricto de tratamiento de la enfermedad hepática (HAI, VHB, Wilson)
•Reconocer y prevenir la reactivación del VHB en los pacientes anti-HBc(+) y/o HBsAg(+) que recibirán inmunosupresión.

que existieran) y el manejo de soporte que generalmente se realiza en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (tablas 6, 7, 8 y 9). Si la causa de la IHAC tiene tratamiento específico, especialmente en el caso de reactivación de la hepatitis B, este debe iniciarse de inmediato. El tratamiento temprano ha demostrado mejor supervivencia en los pacientes con IHAC debida a la hepatitis B (Guías de Europa 2018).

Manejo de la IHAC en la unidad de cuidados intensivos

La tabla 7 presenta las recomendaciones de una reciente guía clínica de manejo de pacientes con falla hepática aguda e insuficiencia hepática aguda sobre crónica.
Si el paciente sangra en la zona de punción después de la intervención y tiene Factor VIII normal, probablemente ha desarrollado coagulación y fibrinolisis intravascular acelerada. Este sangrado se trata con ácido aminocaproico o acido tranexámico.

Además de tratar el factor desencadenante y brindar terapia de soporte, el trasplante hepático es la única terapia definitiva para aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada. La sobrevida a un año después del trasplante en IHAC es de 70 a 84%, teniendo mejor sobrevida los que solo tienen 2 fallas de órgano, y peor los que tienen 4 o más (CANONIC, Putignano y Gustot 2017). En general, los pacientes con falla respiratoria tienen peor pronóstico. La decisión de poner al paciente en lista de espera para trasplante debe hacerse en los primeros 3 a 7 días, considerando que la IHAC es una enfermedad de rápida progresión, y completar todos los requisitos en el tiempo más corto posible. Para facilitar una decisión rápida, es útil calcular los puntajes de IHAC diariamente; es una forma objetiva de decidir si el paciente

está o no progresando. La evidencia de deterioro debe aumentar la urgencia de incluirlo en lista, antes de que este convierta el trasplante en un acto fútil. Los pacientes con 4 fallas de órgano o más dentro de los primeros 3 a 7 días del desarrollo de la IHAC y que no son candidatos a trasplante probablemente fallecerán y su tratamiento continuo será fútil.

TABLA 7. *Manejo del paciente con IHAC en la unidad de cuidados intensivos.*

- Resucitar con albúmina 5%, especialmente si la albúmina sérica es <3 mg/dL; no usar *hydroxyethyl starch* (Hetastarch) ni soluciones de gelatina.
- Tener como meta una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg y el mantenimiento de la perfusión tisular.
- Usar línea arterial para el seguimiento de la presión arterial en los pacientes con *shock* hemodinámico.
- Usar seguimiento hemodinámico invasivo en los pacientes con compromiso de la perfusión.
- Considerar el uso de ecocardiografía en serie para la evaluación de volumen intravascular inicial y de seguimiento.
- Usar Norepinefrina en los pacientes hipotensos después de ser resucitados y en aquellos con hipotensión profunda e hipoperfusión tisular durante la resucitación.
- Añadir dosis baja de Vasopresina (hasta 20 unidades/día) a la Norepinefrina en los pacientes que permanecen hipotensos después de la resucitación.
- Usar vasopresores en los pacientes críticamente enfermos con síndrome hepatorrenal; la meta de presión arterial media en ese caso es 85 mmHg.
- Usar pruebas de coagulación viscoelásticas (elastografía transitoria – TEG o ROTEM) en vez de PT/INR, plaquetas y fibrinógeno para guiar decisiones de procedimientos invasivos
- Transfundir sangre si la hemoglobina es </= 7 g/dL (evitando exceder > de 8 g/dL).
- Usar heparina de bajo peso molecular (LMWH) o antagonistas de la vitamina K en los pacientes con trombosis aguda de la vena porta o con embolia pulmonar.
- Usar heparina de bajo peso molecular (LMWH) en vez de compresión neumática de piernas como profilaxis contra la trombosis venosa profunda.
- Usar estrategias de volumen tidal bajo (</= 6 mL/kg del "peso-ideal" o "peso-predicho") en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).
- Evitar el uso de PEEP alta en SDRA.
- Tratar la hipertensión portopulmonar cuando la presión pulmonar media sea >35 mmHg.
- Usar oxígeno suplementario en los pacientes con síndrome hepatopulmonar en espera de un posible trasplante hepático.
- Preferir el uso de cánula nasal de flujo alto sobre el uso de ventilación no-invasiva en los
- pacientes críticamente enfermos.
- Poner tubo de toracotomía y hacer pleurodesis a los pacientes con hidrotórax hepático con contraindicación para TIPS, con propósito de paliación.
- Mantener la glucosa entre 110 y 180 mg/dL.
- Dar glucocorticoides en dosis para estrés en los pacientes con *shock* séptico.
- Preferir la alimentación enteral sobre la parenteral.
- Alimentar dando 1.2 hasta 2.0 g proteína/kg de peso seco o peso ideal por día. Las fórmulas ricas en aminoácidos con ramas en cadena (BCAA) no deben ser usadas rutinariamente.
- Evaluar la posibilidad de falla hepática debida a medicamento.
- Ajustar las dosis de medicamentos metabolizados por el hígado al grado de función hepática residual usando la literatura existente. Consultar con un farmacólogo clínico si es posible.
- Para prevenir el edema cerebral es ideal mantener el sodio sérico entre 145 y 150 mMol/L, como se hace en la falla hepática aguda. Esto se logra con restricción de agua y uso de albumina 5% para expandir el medio intravascular.

TABLA 8. *Prevención del sangrado en los procedimientos de alto y bajo riesgo en pacientes con cirrosis.*

Procedimientos invasivos	Pruebas de laboratorio preliminar	Acción
Alto riesgo	***TP/INR:*** recomendado ***Fibrinógeno:*** recomendado ***Plaquetas/Hgb:*** recomendado	***TP/INR:*** corrija hasta un valor <2.5* ***Fibrinógeno <100 mg/dL:*** transfundir crioprecipitado** ***Plaquetas <50,000:*** transfundir plaquetas
Bajo riesgo	***TP/INR:*** no recomendado de rutina ***Fibrinógeno:*** recomendado ***Plaquetas/Hgb:*** no recomendado de rutina	***TP/INR:*** corrección no recomendada ***Fibrinógeno <100 mg/dL:*** transfundir crioprecipitado** ***Plaquetas <20,000:*** transfundir plaquetas

**El plasma fresco congelado no es útil para la corrección de TP/INR en cirrosis.*
***Una unidad de crioprecipitado (10-20 mL cada una) por cada 10 kg de peso aumenta el fibrinógeno en 50 mg/dL*
Modificado de Patel et al. 2019.

Sistemas de soporte hepático

Los sistemas de asistencia extracorpórea hepática, particularmente la diálisis con albúmina (sistema MARS) y la separación fraccionada de plasma (sistema Prometheus), remueven sustancias adheridas a la albúmina y otras sustancias que deterioran la función de algunos órganos. Estos sistemas no han demostrado mejora en la sobrevivencia de los pacientes con IHAC. Una revisión sistemática probó que el recambio plasmático con o sin uso de sistemas de soporte hepático mejoró la sobrevivencia en los pacientes con IHAC (Tan et al. 2020). La mayoría de los pacientes de esta revisión desarrolló IHAC como consecuencia de la reactivación del virus de hepatitis B, y el uso de recambio de plasma fue comparado con la terapia médica estándar. Sin embargo, aún se requieren estudios prospectivos con un volumen adecuado de pacientes para poder considerar el recambio plasmático como tratamiento estándar.

Filgrastim

Varios estudios realizados por miembros del APASL han demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes con IHAC de diferentes etiologías (alcohol, hepatitis B, hepatitis autoinmune, etc.) con el uso de Filgrastim. Es probable que sea más beneficioso en aquellos sin cirrosis establecida. Nosotros hemos utilizado esta estrategia por varios años con éxito variable.

EVOLUCIÓN DE NUESTRO PACIENTE

Nuestro paciente fue admitido en la unidad de cuidados intensivos con un puntaje CLIF-C ACLF 58, ACLF-3, compatible con una mortalidad de 50% a un mes. Los cálculos de CLIF-C ACLF en los días 3 y 7 fueron 63 (68% mortalidad a un mes) y 61, respectivamente. Según los cálculos de APASL, nuestro paciente tuvo un puntaje 11 (43% de sobrevida a las 4 semanas), 14 (4% de sobrevida a las 4 semanas) y 11

TABLA 9. *Prevención del sangrado en los procedimientos de alto y bajo riesgo en pacientes con cirrosis.*

PROCEDIMIENTOS DE ALTO RIESGO • Ablaciones: en órgano sólido, hueso, tejidos blandos, pulmón • Intervenciones arteriales: > introductor 7-F, aórticas, pélvicas, mesentéricas, SNC; • Intervenciones biliares (incluso tubo de colecistostomía) • Catéteres para trombólisis (venas profundas, embolia pulmonar, vena porta) • Drenaje de absceso profundo (p. ej. pulmón, abdomen, pelvis, retroperitoneo) • Biopsias de órganos sólidos • Biopsia profunda fuera de órgano (espinal, tejido blando; intraabdominal, retroperitoneal, o del compartimiento pélvico) • Puesta de gastrostomía o gastroyeyunostomía • Remoción de complejo de filtro de vena cava inferior • Intervenciones en la vena porta • Procedimientos espinales con riesgo de hematoma espinal o epidural (p. ej. cifoplastía, vertebroplastía, inyección epidural, punción de facetas en espina cervical) • TIPS (cortocircuito transyugular intrahepático) • Intervenciones en el tracto urinario (incluye tubos de nefrostomía, dilatación ureteral, extracción de cálculos) • Intervenciones venosas: intratorácicas y en SNC.
PROCEDIMIENTOS DE BAJO RIESGO • Intercambio de catéteres (gastrostomía, biliar, nefrectomía, absceso, conversión de gastrostomía a gastroyeyunostomía) • Angiografía diagnóstica e intervenciones arteriales: periféricas, con introductor < 6 French, embolo terapia • Venografía diagnóstica e intervenciones venosas selectas: en la pelvis y extremidades • Intervenciones de acceso para diálisis • Punciones de facetas articulares y bloqueos nerviosos de la rama medial (espina torácica y lumbar) • Introducción y remoción de filtro de vena cava inferior • Punción lumbar • Tubo torácico no tunelizado para tratar derrame pleural • Introducción y remoción de tubo de acceso venoso no tunelizado (incluyendo línea PICC) • Paracentesis • Bloqueo de nervio periférico, inyección articular y músculo-esquelética; • Inyección de articulación sacroilíaca y bloqueo de rama sacral lateral • Drenaje de absceso o biopsia superficiales (lesión palpable, ganglio linfático, tejidos blandos, mama, tiroides, hueso superficial en extremidades, aspiración de medula ósea) • Toracentesis • Biopsia hepática transyugular (plaquetas >30,000)

(43% de sobrevida a las 4 semanas) en los días 0, 3 y 7, respectivamente. Según el cálculo de NACSELD (durante la admisión), la sobrevida de nuestro paciente era de 0% a los 30 días. El paciente desarrolló hipotensión y requirió vasopresores, tuvo episodios de encefalopatía hepática grado 3 y también insuficiencia respiratoria aguda, requiriendo ventilación no invasiva. El paciente recibió hemodiálisis, tratamiento para C. difficile con Vancomicina oral/ rectal y antibióticos de amplio espectro. No se pudo aislar ningún otro patógeno en los medios de cultivo.

Ante la persistencia de la diarrea severa a pesar del tratamiento con Vancomicina, se realizó una sigmoidoscopía para decidir si estaba indicado un trasplante de microbiota fecal. La sigmoidoscopía hasta el colon transverso mostró resolución de las pseudomembranas. Posteriormente, el paciente logró una mejoría lenta pero progresiva. Luego de un mes de hospitalización, fue dado de alta a un centro de rehabilitación física.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P, EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. J Hepatol 2015;62(1 Suppl):S131-43.

2. Bajaj JS, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrosis: the North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease (NACSELD). Hepatology 2012;56(6):2328-35.

3. Bajaj JS, Moreau R, Kamath P, et al. Acute on chronic liver failure: getting ready for prime time? Hepatology 2018;68(4):1621-32.

4. Gustot T, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. Hepatology 2015;62(1):243-52.

5. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. Gastroenterology 2014;147:4-10.

6. Kulkarni S, Sharma M, Rao P, Gupta R, Reddy D. Acute on chronic liver failure-In-hospital predictors of mortality in ICU. J Clin Experiment Hepatol 2018;8:144-55.

7. Lai JC. Clinical models and risk assessment: acute-on-chronic liver failure as a paradigm. AASLD Post Graduate Course (The Liver Meeting), 2019.

8. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmunen A, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. J Hepatol 2016;64:69-78.

9. Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure: recent concepts. J Clin Exp Hepatol 2015;5:81-85.

10. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013;144:1426-37.

11. Nanchal R, et al. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary and renal considerations. Crit Care Med 2020;48:3.e173-191.

12. O'Leary JG, et al. Coagulation in cirrhosis. Gastroenterology 2019:157(1):34-43.

13. O'Leary JG, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NASCSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology 2018;67(6):2367-74.

14. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions - Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. J Vasc Interv Radiol 2019;30(8):1168-84.

15. Putignano A, Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: implications for liver transplantation. Liver transplantation 2017;23:234-43.

16. Rajiv J, Pavesi M, Saliba F, Amoros A, Fernandez J, et al. The CLIF consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2015;62(4):831-40.

17. Rosado Cipriano M, Garcia-Encinas C, Bellido-Caparo A, Purizaca Navarro A, Valenzuela Granados V. Frecuencia, perfil clínico y mortalidad de la insuficiencia hepática crónica reagudizada en un hospital público de Lima-Perú. Rev Gastroenterol Peru 2018;38(4):325-30.

18. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, et al. Acute on chronic liver failure: concensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Hepatol Int 2009;3:269-82.

19. Sole C, Sola E. Actualización en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. Gastroenterología y Hepatología 2018;41(1):43-53.

20. Tan EXX, et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: systematic review. World J Gastroenterol 2020;26(2):219-45.

21. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69(2):406-60.

22. Yoon EL, et al. Long-term prognosis of acute-on-chronic liver failure survivors. J Clin Gastroenterolol 2019;53(2):134-41.

23. Zaccherini G, et al. Prediction of nosocomial acute-on-chronic liver failure in patients with cirrhosis admitted to hospital with acute decompensation. JHEP Rep 2019;1(4):270-7.

Manejo del carcinoma hepatocelular en estadio temprano

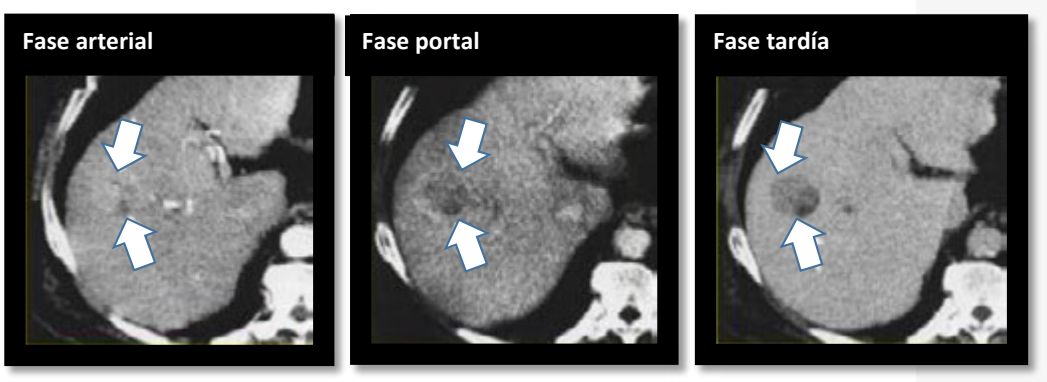
JORGE MANUEL FERRÁNDIZ QUIROZ ▲, MARÍA GRAZIA VENTURELLI ROMERO ▲, PAULO ANÍBAL ALOSILLA SANDOVAL ▲

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 45 años, natural del Cuzco, con diagnóstico de cirrosis hepática por el virus de hepatitis B en el año 2010 en el contexto de una colecistectomía convencional, con hallazgo intraoperatorio de hígado nodular y biopsia confirmatoria. Desde entonces está en tratamiento regular con Entecavir. No presenta otras comorbilidades. Escala de estado funcional 0. Durante una evaluación semestral, la ecografía detecta una lesión focal hepática de 4 cm. Se solicita tomografía de abdomen trifásica, cuyos resultados fueron: lesión de 3.8 cm en el segmento VIII que presenta captación de contraste en fase arterial y lavado rápido en fase venosa, compatible con carcinoma hepatocelular (fotos de esta página). Valor de AFP de 200 ng/ml (VN hasta 9 ng/ml). No hay ascitis. Vena porta permeable. La tomografía de tórax y la gammagrafía ósea no muestran metástasis. Los resultados de los exámenes de laboratorio son: creatinina 0.9 mg/dL, bilirrubina total 1.3 mg/dL, INR 1.1, albúmina 3.6 g/dL. plaquetas 160,000. La endoscopía digestiva oral revela gastropatía eritematosa antral.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado ocupa el sexto lugar de incidencia de cáncer a nivel mundial y el cuarto lugar en mortalidad, siendo el carcinoma hepatocelular (CHC)



responsable de más del 90% de los casos. En el año 2018, en el Perú se reportaron 2317 casos nuevos, ocupando el décimo lugar en materia de incidencia de neoplasias malignas y el cuarto lugar en mortalidad de cáncer. Ese año fallecieron 2239 personas.

La cirrosis hepática es uno de los principales factores de riesgo: un tercio de quienes la padecen desarrollará CHC en el curso de su enfermedad. Por ese motivo, los pacientes cirróticos deben ser objeto de seguimiento estricto con ecografía abdominal y alfafetoproteína sérica cada seis meses, para detectar lesiones focales en estadios tempranos.

El diagnóstico del CHC en los pacientes cirróticos puede realizarse por métodos no invasivos (tomografía con contraste multifásico o resonancia magnética con contraste dinámico) en lesiones mayores de 1 cm. Si los hallazgos con los métodos de imágenes no son característicos, el diagnóstico debe ser confirmado por biopsia, al igual que en los pacientes no cirróticos.

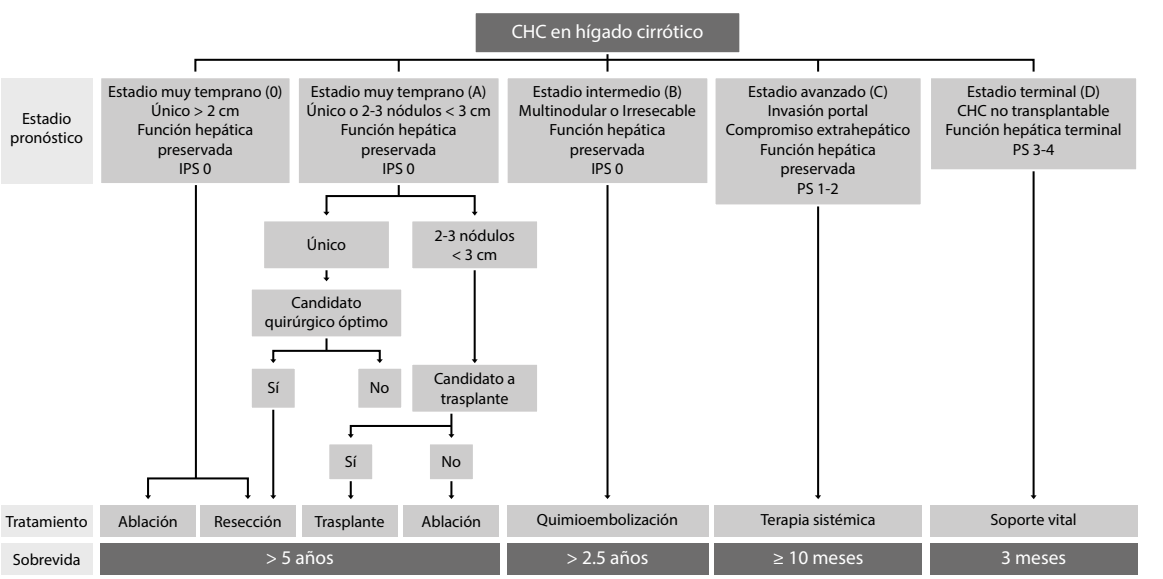
Existen múltiples sistemas para la estadificación. El más utilizado en nuestro país es el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) modificado (figura 1), que utiliza variables del tumor (número, tamaño y extensión) y del paciente (función hepática según Child-Pugh y escala de estado funcional). Este sistema clasifica el CHC en 5 estadios: muy temprano (0), temprano (A), intermedio (B), avanzado (C) y terminal (D), para determinar el tratamiento y establecer el pronóstico. Los estadios 0 y A son susceptibles de opciones curativas como la ablación, la resección o el trasplante; mientras que los estadios B, C y D son tributarios de opciones paliativas como la quimioembolización y la terapia sistémica.

TERAPIAS CURATIVAS (tabla 1)

Ablación

La primera técnica de ablación descrita fue la inyección percutánea de etanol. Esta

FIGURA 1. *Estadios del CHC del sistema de estadificación BCLC.*



Fuente: Referencia 8.

induce la necrosis coagulativa de la lesión como resultado de la deshidratación celular, la desnaturalización de proteínas y la oclusión química de pequeños vasos tumorales.

Posteriormente surgieron las terapias de ablación térmica. Las más desarrolladas en la actualidad son la ablación por radiofrecuencia y la ablación por microondas. Se realizan mediante un enfoque percutáneo, aunque en algunos casos se recomienda la ablación con laparoscopía. Es necesario utilizar una guía tomográfica o ecográfica para optimizar un control tumoral completo y evitar la enfermedad residual. Además, es importante definir la localización porque los tumores cercanos a la vesícula biliar o subcapsulares pueden aumentar el riesgo de complicaciones.

La ablación es el tratamiento de elección en el estadio muy temprano (0); es decir, en tumores menores de 2 cm. A su vez, es una alternativa terapéutica válida para los tumores de 2-3 cm en el estadio temprano (A) cuando la resección quirúrgica no es posible.

La inyección percutánea de etanol conduce a una necrosis completa en el 90% de los tumores <2 cm. Sin embargo, en aquellos más grandes se asocia con ablación incompleta y una alta tasa de recurrencia local, que puede alcanzar el 49%. En términos de supervivencia general, supervivencia libre de enfermedad y recurrencia, esta técnica es inferior a la ablación por radiofrecuencia, por lo que se usa si esta última no se encuentra disponible.

El mecanismo de necrosis en la ablación por radiofrecuencia se basa en el calor de fricción generado por una corriente alterna de alta frecuencia, lo que produce necrosis coagulativa del tumor y de un anillo de seguridad en el tejido peritumoral. Esto último podría eliminar lesiones satélites pequeñas no detectadas previamente.

Con este método se logra una sobrevida general del 76% a los tres años para tumores únicos <3 cm, con una supervivencia libre de tumor de 46%. En el caso de tumores <2 cm, las tasas son superiores y es más costo-efectivo que la resección quirúrgica.

El pronóstico de la ablación por radiofrecuencia depende del tamaño de la lesión, mientras que en la resección quirúrgica la reserva funcional hepática es el factor más importante.

Como el tumor hepático de nuestro paciente mide 3.8 cm, la ablación por radiofrecuencia no sería la mejor opción terapéutica.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es considerado el tratamiento de elección para los pacientes con CHC, cirrosis descompensada Child-Pugh B o C y que cumplan los criterios de Milán (un tumor menor de 5 cm o máximo 3 tumores, ninguno de ellos mayor de 3 cm); tienen una supervivencia del 70% a los 5 años y una recurrencia tumoral menor de 20% a los 5 años.

El puntaje MELD refleja la función hepática y constituye el estándar para la asignación de órganos, pero no evidencia en forma adecuada la urgencia médica de los candidatos a trasplante con CHC, cuyo pronóstico está determinado

predominantemente por la enfermedad oncológica y no por el deterioro de su función hepática.

Por esta razón, en el Perú a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma estadio T2 (tumor único de 2-5 cm o 2-3 tumores de menos de 3 cm) se les concede 20 puntos de puntaje MELD, aumentando 1 punto cada 2 meses mientras están en lista, excepto cuando su puntaje MELD original exceda este número.

Los pacientes en lista de espera deben ser monitorizados cada 3 meses con tomografía trifásica o resonancia magnética.

El puntaje MELD original de nuestro paciente asciende solo a 8 puntos. Por lo tanto, de ser considerado para trasplante hepático, ingresaría a la lista de espera con un "puntaje de excepción" de 20.

Los puntos de excepción permiten que estos pacientes sean trasplantados antes de que el CHC progrese, lo que eliminaría su oportunidad de trasplante como opción terapéutica. Pero inevitablemente esto compromete la tasa de trasplante de los pacientes sin carcinoma hepatocelular, desplazando de los primeros lugares de la lista a aquellos pacientes que tienen una función hepática disminuida. Este abordaje estaría violando el principio de equidad al favorecer a un subgrupo específico y perjudicar al otro subgrupo a pesar de su alto riesgo de descompensación hepática.

De todos modos, la posibilidad de trasplante hepático para los pacientes con CHC está limitada por el reducido número de donantes, lo que prolonga el tiempo en lista de espera y eleva la tasa de salida por progresión de la enfermedad: 12% a los 6 meses y 30% a los 12 meses.

La estrategia para minimizar la salida de los pacientes de la lista de trasplante por progresión tumoral es la terapia locorregional, que actuaría como puente hasta que se encuentre un donante.

Las terapias puente son terapias antitumorales neoadyuvantes aplicadas en pacientes dentro de los criterios de Milán en lista de espera de trasplante, cuando se anticipa que el tiempo de espera será de más de 6 meses. El propósito es disminuir la recurrencia del CHC postrasplante, reducir la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, la salida de la lista de trasplante a 0-10%.

Estas terapias locorregionales también han sido aprobadas para disminuir el tamaño de las lesiones (downstaging) que están por fuera de los criterios de Milán pero no presentan invasión vascular ni enfermedad extrahepática, para así poder considerar a estos pacientes para trasplante hepático.

Una vez que la tumoración ha sido satisfactoriamente reducida dentro de los criterios aceptados, se observa por un periodo mínimo de 3 meses antes de considerar el trasplante.

Los factores de riesgo de salida de la lista de trasplante incluyen: diámetro tumoral mayor de 3 cm o enfermedad multifocal, valor sérico de alfa-fetoproteína mayor de 200 ng/ml, o aumento sostenido de más de 15 ng/ml/mes, tiempo de espera en lista mayor de 6 meses y falta de respuesta a las terapias locorregionales.

La decisión de elegir una técnica sobre la otra depende del número, el tamaño, la localización tumoral y la función hepática.

Por la limitada disponibilidad de órganos, y debido a que el otorgamiento de puntos de excepción a los pacientes con CHC desplazaría de la lista de trasplante a los pacientes cirróticos descompensados, aumentando consiguientemente la mortalidad de estos; el trasplante hepático está recomendado como primera opción en los pacientes con CHC dentro de los criterios de Milán que no sean considerados candidatos para resección; es decir, con función hepática disminuida.

El paciente de nuestro caso clínico tiene un puntaje de Child-Pugh A5, MELD 8, sin marcadores indirectos de hipertensión portal significativa, por lo cual podría ser considerado para resección hepática.

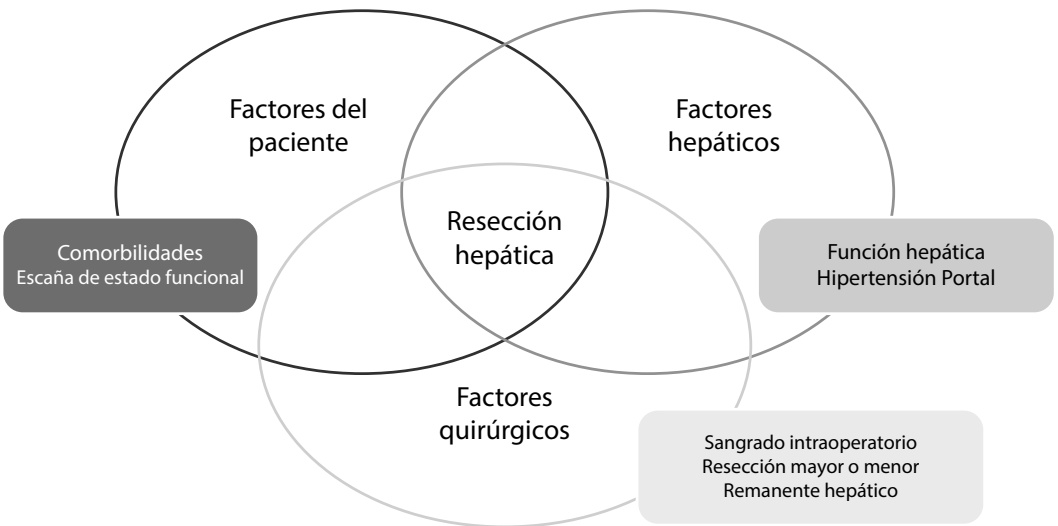
Resección hepática

La tasa de supervivencia después de una resección hepática por CHC es marginalmente inferior comparada con el trasplante hepático por las siguientes razones:

- Micrometástasis satélites no advertidas y, por lo tanto, no resecadas.
- Tejido remanente que continúa siendo un riesgo para desarrollar nuevos focos de CHC: la recurrencia intrahepática del tumor ocurre en el 50% a los 3 años.
- Riesgo de deterioro de la función hepática postresección.

La falla hepática postoperatoria es la mayor causa de morbilidad y mortalidad después de la resección. Por lo tanto, la decisión de una resección quirúrgica como tratamiento para el CHC temprano debe tener un abordaje multidisciplinario, analizar factores del paciente, factores hepáticos y del tumor y factores quirúrgicos para así lograr una mortalidad perioperatoria menor al 3%, un requerimiento transfusional <10% y una sobrevida a los 5 años del 60% (figura 2).

FIGURA 2. *Factores a considerar antes de la resección hepática.*



Fuente: Elaboración propia.

- Evaluación de la función hepática

La clasificación de Child-Pugh es usada convencionalmente para determinar la seguridad de la resección hepática preoperatoria, siendo el estadio A el candidato ideal. Sin embargo, esta clasificación es insuficiente pues algunos pacientes pueden ser clasificados como estadio Child-Pugh A a pesar de tener una cirrosis avanzada. Consecuentemente se deben investigar otros parámetros.

Se ha reportado que un puntaje MELD mayor igual de 9 es un factor de riesgo significativo para mortalidad postoperatoria. Asimismo, la elastografía hepática con un valor mayor de 12-14 kPa es predictiva de falla hepática poshepatectomía.

La retención de más de 14% a los 15 minutos posadministración de verde de indocianina para resecciones mayores o más de 22% para resecciones menores determina también una pobre función hepática.

- Hipertensión portal clínicamente significativa

El mejor método para evaluar la hipertensión portal es la medición de la gradiente de presión venosa portal, pero como es un método invasivo que no se encuentra disponible en todos los centros, es válido utilizar métodos indirectos.

El hallazgo endoscópico de várices, imágenes que muestren circulación colateral, esplenomegalia y/o plaquetas menores de 100,000 son considerados indicios indirectos de hipertensión portal significativa.

- Extensión de la hepatectomía y volumen del remanente hepático

El tamaño y la localización tumoral es un factor importante que determinará la extensión de la hepatectomía y el volumen del remanente hepático.

Una resección hepática mayor es aquella que compromete más de 3 segmentos; estas son las que presentan mayor riesgo de descompensación.

La resección anatómica es la resección en bloque de un segmento hepático que está alimentado por una rama de la vena porta y arterial hepática. Las resecciones no anatómicas permiten la preservación de un remanente mayor de tejido hepático, pero no resecan las potenciales micrometástasis satélites, teniendo un resultado oncológico inferior.

Es importante el cálculo del volumen hepático remanente por métodos imagenológicos. En los pacientes cirróticos es necesario un remanente del 40%.

Para aquellos pacientes en los que se predice un volumen hepático remanente insuficiente, la embolización selectiva de la vena porta ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de complicaciones postoperatorias.

Los pacientes que presenten dos o tres nódulos dentro de los criterios de Milán pueden ser elegidos para resección hepática, siempre y cuando se asegure un remanente hepático adecuado.

Puede considerarse la resección laparoscópica en centros con experiencia si el tumor se encuentra en la sección lateral del lóbulo izquierdo o en el segmento

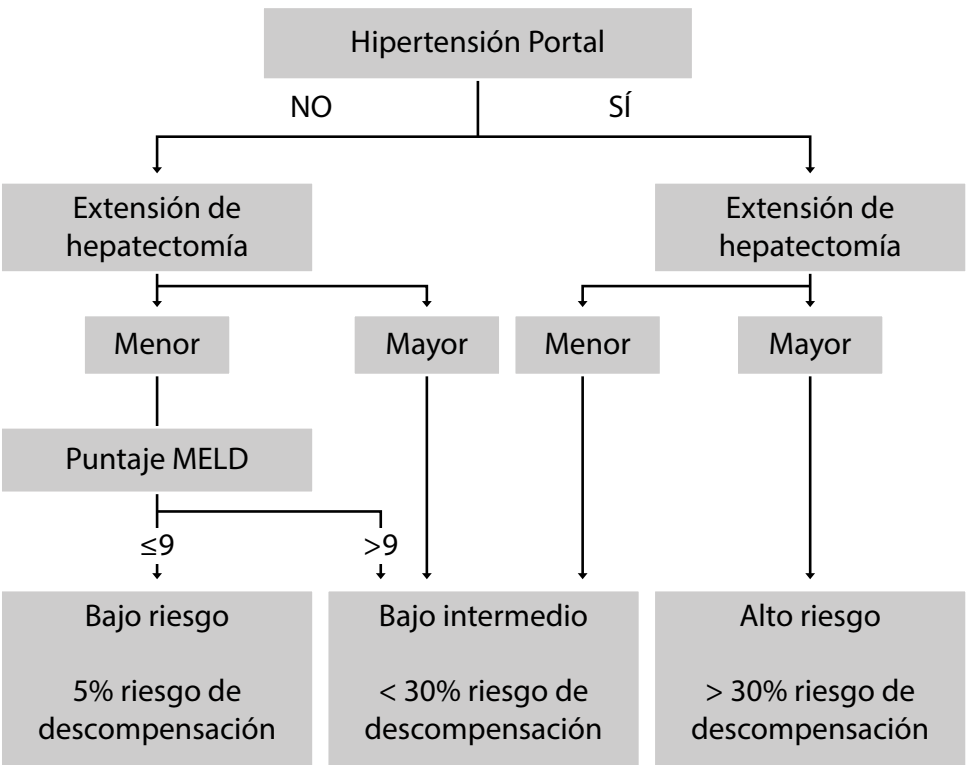
anterior-inferior del lóbulo derecho.

El análisis de la hipertensión portal, la extensión de la hepatectomía y la función hepática nos ayuda a clasificar a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de descompensación hepática posresección y así decidir si son tributarios de este tratamiento (figura 3).

Nuestro paciente presenta una lesión de 3.8 cm dentro de los criterios de Milán, en el segmento VIII y es tributario de una hepatectomía menor. No tiene várices esofágicas, ni circulación colateral ni trombocitopenia; esto es, no cumple criterios indirectos de hipertensión portal significativa. Su puntaje de MELD es de 9. Según el algoritmo, nuestro paciente está dentro del grupo de bajo riesgo: tiene solo 5% de riesgo de descompensación hepática poshepatectomía.

En este caso, la resección hepática es técnicamente alcanzable. Esto reduce la presión en el grupo limitado de órganos de donantes, el paciente no requerirá un largo tiempo de espera con la potencial posibilidad de salida de lista por la progresión del CHC, empeorando su situación.

FIGURA 3. *Riesgo de descompensación hepática posresección por CHC.*



Fuente: Adaptado de referencias 9 y 11.

TABLA 1. *Comparación de los tratamientos disponibles para CHC temprano.*

	Trasplante	**Resección**	**Radiofrecuencia**
Indicación	• CHC que cumpla criterios de Milán, o *downstaging* a Milán	• Función hepática preservada y suficiente remanente hepático funcionante	• Tumor <2-3 cm • No ubicación subcapular, perivascular, adyacente a vesícula biliar o diafragma
Ventajas	• Cura enfermedad hepática subyacente • Factible y beneficioso en cirrosis avanzada	• Factible en tumores mayores de 5 cm • Disminuye la presión en la lista de espera	• Menor incidencia de efectos adversos • Ahorro de órganos
Desventajas	• Progresión / salida de lista de espera • Inmunosupresión de por vida • Escasez de donantes	• Progresión de enfermedad hepática • Alto riesgo en pacientes con cirrosis y Child-Pugh ≥ B / MELD ≥ 9	• Eficiencia reducida cuando tumor es subcapular, perivascular, adyacente a vesícula o diafragma o mayor de 3 cm • Mortalidad relacionada al cáncer mayor comparada con demás técnicas

Adaptado de Lurje et al. 2019..

BIBLIOGRAFÍA

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. JAMA Oncol 2017;3:1683-91.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians,68:394-424.

3. Byrne TJ, Rakela J. Loco - regional therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: selecting an optimal therapy. World J Transplant 2016;6(2):306-13.

4. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrieret A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocelular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 2012;13(1):e11-e22.

5. Coletta M. Bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant: all the patients are the same? Transl Gastroenterol Hepatol 2017;2:78.

6. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection vs. percutaneous radiofrequency ablation for early

hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2013;59:300-7.

7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2015;69:182-236.

8. Vitale A, Lai Q. Selection of patients with hepatocellular cancer: a difficult balancing between equity, utility and benefit. Transl Gastroenterol Hepatol 2017;2:75.

9. Erstad DJ, Tanabe KK. Hepatocellular carcinoma: early - stage management challenges. J Hepatocell Carcinoma 2017;4:81-92.

10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.

11. Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C, Tanimoto M, Ishizawa T, Kaneko J, et al. Assessment of preoperative liver function for surgical decision making in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2019;8:447-56.

12. Korean Liver Cancer Association – National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Gut and Liver 2019;13(3):2277-99.

13. Kulik, L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting for liver transplantation: a systematic review and meta- analysis. Hepatology 2018;67(1):381-400.

14. Lai Q, Vitale A. Transplantation for hepatocelular cancer: pushing to the limits? Transl Gastroenterol Hepatol 2018;3:61

15. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma – a multidisciplinary approach. Int J Mol Sci 2019;20:1465.

16. Ma KW, Cheung TT. When to consider liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients? Hepat Oncol; 2017;4(1):15-24.

17. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD011650.

18. Mantilla O, Chaman J, Rondón C, Padilla M, Rivera J, Cárdenas B. Hepatocarcinoma y trasplante hepático en Perú: resultados de 15 años del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud. Rev Gastroenterol Peru 2018;38(3):234-41.

19. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepato-cellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 2009;104:514-24.

20. Pompili M, De Matthaeis N, Saviano A, De Sio I, Francica G, Brunello F, et al. Single hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm: are ethanol

injection and radiofrequency ablation equally effective? Anticancer Res 2015;35:325-32.

21. Ramesh H. Resection for hepatocellular carcinoma. J Clin Exp Hepatol 2014;4(Suppl3):S90-S96.

22. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006;43:1303-10.

23. She WH, Cheung TT. Bridging and downstaging therapy in patients suffering from hepatocellular carcinoma waiting on the list of liver transplantation. Transl Gastroenterol Hepatol 2016;1:34

24. Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of end-stage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. J Gastrointest Surg 2005;9(9):1207-15.

SECCIÓN IV

Enfermedades infecciosas en el hígado

Hidatidosis hepática quística (unilocular)

PEDRO LEGUA LEIVA ▲, ALEJANDRO BUSSALLEU RIVERA ▲

La hidatidosis humana hepática unilocular es causada por la forma larvaria del Echinococcus granulosus, un cestodo del intestino de los perros y otros cánidos que elimina sus huevos en las heces de estos animales. Los humanos los ingieren en ambientes contaminados con las heces de los perros a través del agua y los alimentos, y también las manos contaminadas al acariciarlos (como estos animales defecan en el campo, tienen los huevos en el pelaje y el hocico). De esta manera, los humanos se convierten en hospederos accidentales y terminales del parásito, cuyo hospedero intermediario es usualmente el ganado ovino, pero también el ganado vacuno, porcino, equino y auquénido.

Los quistes contienen cientos de protoescólices viables capaces de convertirse en cestodos adultos si son ingeridos por el hospedero definitivo (cánidos). La membrana interna del quiste o germinativa constantemente produce nuevos protoescólices y también puede producir vesículas hijas en el interior del quiste. Cada uno de estos protoescólices es capaz de convertirse en un nuevo quiste hidatídico si cae en la cavidad peritoneal por la ruptura del quiste[1].

La infección es común en todo el mundo en las áreas donde se cría principalmente ganado ovino y vacuno. En general, la enfermedad se diagnostica en forma tardía en la niñez, adolescencia o en la edad adulta, ya que los quistes crecen lentamente entre 1 a 5 cm de diámetro por año[2]. Se vuelven sintomáticos a nivel abdominal al producir un efecto de masa sobre otras estructuras, al erosionar o romperse hacia la vía biliar o la cavidad peritoneal, lo que puede causar una reacción alérgica y llegar a la anafilaxia. También pueden sobreinfectarse y presentarse como un absceso.

Debido a que esta enfermedad tiene diferentes manifestaciones clínicas, no existe un único tratamiento. A continuación presentaremos algunos casos para considerar el diagnóstico y el tratamiento según la presentación.

CASO CLÍNICO 1

Historia: mujer de 54 años de edad refiere un mes de dolor en el hemiabdomen superior.
Epidemiología: ama de casa, natural de Huancayo, vive el Lima. Ha tenido contacto con ganado en áreas rurales.

Examen físico: afebril, funciones vitales normales. Corazón y pulmones normales. **Abdomen**: se palpó el hígado a 3 cm debajo del reborde costal derecho, poco sensible. El re

Radiología: la ecografía abdominal mostró una lesión quística no complicada de 13.7 x 11.4 cm de diámetro en el lóbulo derecho del hígado, con contenido líquido y pared bien delimitada (figura 1).

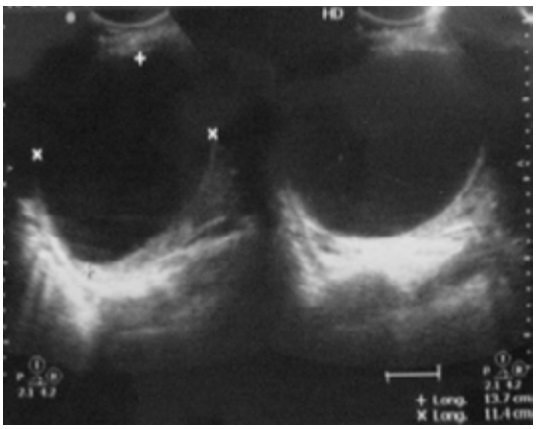


***FIGURA 1**. Lesión quística no complicada*

Discusión: el diagnóstico diferencial de una masa quística en el hígado es limitado. Las posibilidades incluyen un quiste simple, hematoma, hemangioma, absceso amebiano o piógeno, un tumor quístico como el cistadenoma o el cistadenocarcinoma, enfermedad poliquística, quistes biliares, enfermedad de Caroli, hepatocarcinoma, linfoma focal, metástasis, textiloma[3]. En estos casos se emplea la serología para confirmar el diagnóstico. La más empleada actualmente es el inmunoblot (Western blot), cuya sensibilidad para quistes hepáticos es de 80%, con una especificidad mayor de 90%[2], por lo que a veces es necesario una exploración quirúrgica para llegar al diagnóstico.

La Organización Mundial de la Salud clasifica los quistes hidatídicos por ultrasonido en 5 tipos, tratando de seguir la historia natural de la equinococosis quística (CE por sus siglas en inglés). Empieza con quistes simples indiferenciados que pueden deberse a diferentes etiologías y, por lo tanto, se les registra como una lesión quística (CL por sus siglas en inglés). Los quistes hidatídicos de tipo CE1 son uniloculares, con contenido anecogénico uniforme, de pared celular visible, están activos y usualmente son fértiles, como es el caso en nuestra paciente[4].

Para la hidatidosis hepática en estadio CE1 se recomiendan dos tipos de tratamiento. El tratamiento médico exclusivo con Albendazol es más efectivo mientras menor es el tamaño del quiste[5]. Si la lesión es ≤5 cm de diámetro, la dosis recomendada de Albendazol es de 10 mg/kg/día, usualmente 400 mg c/12 horas para adultos, por 3 a 6 meses[6,7]. El metabolito principal de este medicamento, el sulfóxido de albendazol, tiene un efecto protoescolicida in vitro. El sulfóxido de albendazol penetra en los quistes por difusión pasiva y alcanza una concentración protoescolicida en el interior del quiste[8]. Adicionalmente, este producto ocasiona daño al epitelio germinativo de los quistes[9]. Sus efectos adversos más frecuentes son neutropenia (menos de 1%), toxicidad hepática (1-5%), alopecia (menos de 1%), entre otros, que son reversibles tras la suspensión del medicamento[2,10,11]. Se recomienda realizar controles de laboratorio quincenales durante el tratamiento[10].

Si el quiste es mayor de 5 cm de diámetro se sugiere la PAIR (punción percutánea, aspiración, instilación, reaspiración) más Albendazol, iniciando este último 4 horas

antes del procedimiento y continuándolo por un mes para minimizar el riesgo de una siembra secundaria[6,7]. La PAIR consiste en la punción percutánea del quiste bajo una guía por ultrasonido, la aspiración del contenido, la instilación de un agente protoescolicida —por ejemplo etanol al 95% o solución salina hipertónica (ClNa 20%)—, y luego la reaspiración del contenido después de 10 minutos en el caso del alcohol y 20 minutos en el caso de la solución salina hipertónica[12,13]. El problema con estas sustancias es que pueden producir una colangitis esclerosante[14]; por lo tanto, este procedimiento no debe realizarse en aquellos pacientes cuyos quistes tienen comunicación con las vías biliares. La existencia de esta comunicación puede determinarse por la presencia de bilirrubina en el contenido del quiste o por medio de una colangiografía intraoperatoria[2,12,13]. El procedimiento debe realizarse con todas las precauciones para asistir al paciente en caso de que presente una reacción anafiláctica severa.

CASO CLÍNICO 2

Historia: varón de 42 años de edad con 4 semanas de dolor epigástrico tipo cólico que empeora después de comer. No ha tenido fiebre, ictericia, diarrea o pérdida de peso.

Epidemiología: policía, natural de Cajamarca, vive en Lima desde hace 20 años. En Cajamarca tenía contacto con diferentes tipos de ganado en áreas rurales. Ha viajado y trabajado en diferentes sitios de la costa y la selva. Niega contacto con TBC conocido. Ingiere alcohol ocasional.

Examen físico: afebril, funciones vitales normales. Bien nutrido, robusto. No presenta linfadenomegalia. Corazón y pulmones normales. Masa abdominal no dolorosa en el epigastrio, no es pulsátil ni movible, bien circunscrita en su aspecto anterior y tiene consistencia de jebe pero no dura. El resto del examen no aportó información relevante.

Laboratorio: hematocrito 42%, leucocitos 8,900/µL con 1% abastonados, 72% neutrófilos, 2% eosinófilos, 7% monocitos y 18% linfocitos. Función hepática y renal normales. VIH no reactivo.

Radiología: radiografía de tórax normal. TAC abdominal mostró una lesión quística no complicada de 14.4 cm de diámetro en el lóbulo izquierdo del hígado con contenido líquido; se evidencia tabiques en el interior que indican la presencia de quistes hijos (figura 2).

***FIGURA 2**. Lesión quística no complicada con presencia de quistes hijos*

Discusión: en este caso, la presencia de quistes hijos es diagnóstica de hidatidosis hepática aún con serología negativa, por lo que se debe proceder al tratamiento.

Según la clasificación de la OMS, los quistes que presentan quistes hijos en su interior son de tipo CE2, multivesiculares, con tabiques producidos por los quistes hijos, con pared celular visible, están activos y usualmente son fértiles; las características ecográficas son patognomónicas[4] (figura 3).

***FIGURA 3**. Quiste de tipo CE2*

Para el estadio CE2 hay también dos tipos de tratamiento. En aquellos lugares donde está disponible, se recomienda el tratamiento percutáneo modificado (TPM) (no PAIR) más Albendazol por un mes después del procedimiento. El TPM se basa en la aspiración de todo el contenido sólido del quiste; es decir, tanto de la membrana germinativa como de la laminar acelular y los quistes hijos a través de un catéter de gran calibre y dispositivos cortantes junto con un aparato de aspiración. En caso de no contar con esta técnica se recomienda el tratamiento quirúrgico más Albendazol por un mes luego de la cirugía[6,7].

En la experiencia de muchos médicos, el tratamiento prequirúrgico con Albendazol de quistes grandes (≥10 cm de diámetro) y tensos como este con la intención de matar los protoescólices y disminuir el riesgo de siembra peritoneal, daña significativamente la membrana del quiste, incrementando el riesgo de ruptura espontánea. Esto puede causar una reacción alérgica de severidad variable e incluso llegar al shock anafiláctico y la siembra peritoneal de los protoescólices, lo que conduciría a una proliferación de quistes hidatídicos intraperitoneales[15].
En el caso de quistes menores de 10 cm de diámetro que van a ser operados, muchos cirujanos no recomiendan el uso prequirúrgico prolongado de Albendazol porque disminuye la tensión del quiste y complica la cirugía, sino iniciarlo desde 7 días a 1 día antes de la cirugía y continuarlo por 30 días a 3 meses después de esta, aunque estos esquemas no han sido evaluados formalmente[6,7]. Durante el acto quirúrgico, la mayoría de cirujanos aspiran el contenido del quiste e instilan en él solución salina hipertónica (al 20%) para matar los protoescólices antes de la remoción del quiste y así reducir el riesgo de una siembra secundaria en caso de que se produzca una contaminación inadvertida del campo operatorio por el contenido del quiste[6,7]. Esto no debe hacerse cuando existe comunicación del quiste con la vía biliar porque se induciría una esclerosis biliar[14].

CASO CLÍNICO 3

Historia: mujer de 17 años de edad que sufrió un golpe en el hipocondrio derecho mientras jugaba con un niño presenta después dolor localizado en esa zona que luego de 12 horas se generaliza y vuelve severo, por lo que recibió Naproxeno. Unas 12-18 horas después desarrolló una erupción cutánea generalizada antes de presentarse a la emergencia con dolor abdominal de mayor intensidad. No ha tenido fiebre, síntomas respiratorios, diarrea o ictericia.
Epidemiología: vive en Lima pero pasó su infancia en la sierra, donde su familia tenía diferentes tipos de ganado. No tiene contacto TBC conocido. Está al día con sus vacunas.
Examen físico: afebril, funciones vitales normales. Piel: enxantema urticariano difuso intensamente prurítico con

excoriaciones. Corazón y pulmones normales. Abdomen: ruidos hidroaéreos normales, dolor difuso; no presenta organomegalia ni signos peritoneales. El resto del examen no aportó información relevante.

Laboratorio: hemoglobina 11.9 g/dL, leucocitos 5500/µL con 70% neutrófilos, 3% eosinófilos, 9% monocitos y 18% linfocitos. Electrolitos, función renal y hepática normales.

Radiología: radiografía de tórax normal. La ecografía abdominal mostró un quiste hepático de 10 x 9 x 9 cm con contenido líquido homogéneo, desprendimiento de las membranas del quiste, las cuales flotan en el líquido remanente (figura 4). Se encontró líquido libre peritoneal.

***FIGURA 4**. Quiste hepático con desprendimiento de membranas*

Evolución: la paciente fue sometida a una laparotomía de emergencia, en la que se encontró un quiste hidatídico hepático roto con líquido hidatídico en la cavidad peritoneal. Se realizó una cistectomía total con lavado exhaustivo de la cavidad peritoneal. Se indicó Albendazol más Praziquantel por 3 meses.

Discusión: cuando existe desprendimiento de la membrana, los quistes se consideran transicionales y la OMS los clasifica como de tipo CE3. Los quistes CE3 se subclasifican en dos tipos: el tipo CE3a muestra un contenido anecogénico con desprendimiento de la membrana laminada de la pared del quiste, la cual está flotando en el líquido quístico remanente y empezando a degenerarse, como fue el caso de nuestra paciente. El tipo CE3b tiene áreas ecogénicas de aspecto sólido que contienen quistes hijos, dando el aspecto de una masa compleja; se considera activo[4].

Los tratamientos recomendados para los quistes en estadio CE3a son los mismos que para el estadio CE1; es decir, Albendazol si es ≤5 cm de diámetro y PAIR más Albendazol por un mes si es mayor[6,7]. En nuestro caso, por tratarse de un quiste grande que se rompió hacia la cavidad peritoneal, está indicado el tratamiento quirúrgico más Albendazol con Praziquantel prolongado porque hubo una siembra de protoescólices masiva en la cavidad peritoneal[15,16].

Para los quistes en estadio CE3b, los tratamientos recomendados son los mismos que para el tipo CE2 ya que ambos tienen quistes hijos; es decir, el tratamiento percutáneo modificado no PAIR (TPM) más Albendazol o cirugía más Albendazol[6,7].

CASO CLÍNICO 4

Historia: mujer de 33 años de edad operada por hidatidosis hepática en dos ocasiones varios años antes, acude al hospital por dolor en el hipocondrio derecho. No ha tenido fiebre, ictericia o pérdida de peso.

Epidemiología: vive en Juliaca, pero pasó su infancia en una zona rural de Puno donde tenían diferentes tipos de ganado. No tiene contacto TBC conocido.

Examen físico: afebril, funciones vitales normales. Corazón y pulmones normales.

Abdomen: ruidos hidroaéreos normales, no se evidencia dolor a la palpación del hipocondrio derecho, no presenta organomegalia. El resto del examen no aportó información relevante.

Laboratorio: hemoglobina, función renal y hepática normales.

Radiología: radiografía de tórax normal. La TAC abdominal mostró varios quistes hepáticos de tamaño variable con calcificación de toda la pared y algunos con calcificación parcial (figura 5).

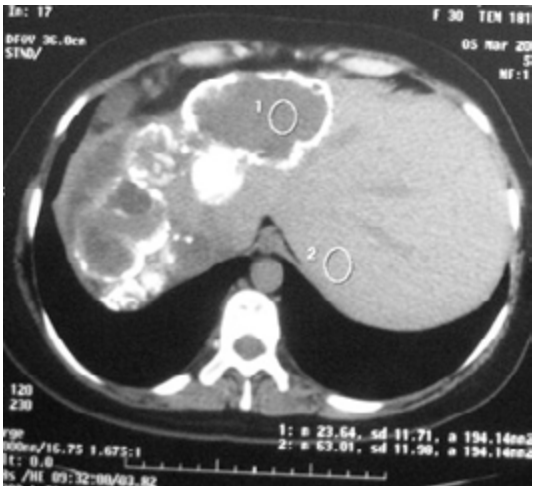


***FIGURA 5**. Quistes hepáticos con pared calcificada y parcialmente calcificada*

Discusión: los quistes con calcificación parcial de la membrana todavía se consideran activos y corresponden al estadio CE1. Los que tienen una calcificación completa de la membrana, como en el caso de esta paciente, corresponden al estadio CE5; la mayoría no son fértiles y se consideran inactivos. Estos quistes solo se observan, no está indicado ningún tratamiento específico[6,7].

En la ecografía, estos presentan una pared gruesa calcificada en forma de arco que produce una sombra con aspecto de cono[4]. Los de tipo CE4 muestran un contenido heterogéneo de aspecto sólido; a veces semejan una "bola de lana", lo que indica membranas en degeneración, similar a la figura 6. La mayoría no son fértiles y se consideran inactivos. Como en el caso de los quistes en estadio CE5, los de tipo CE4 también solo se observan[4,6,7].

***FIGURA 6**. Quiste con contenido heterogéneo semejando una "bola de lana"*

Las características ecográficas en muchos casos de hidatidosis hepática no son patognomónicas pero sí muy sugestivas de hidatidosis[4].

Los quistes hidatídicos hepáticos se pueden romper hacia la cavidad peritoneal y dan lugar al desarrollo de cientos de quistes en el abdomen, produciendo una imagen como la de la figura 7[15].

Esta condición no se puede curar solo con cirugía porque durante el acto quirúrgico se rompen los quistes y se siembra nuevamente la cavidad peritoneal. Ya hemos mencionado que el Albendazol penetra en los quistes intactos, daña la membrana germinativa y tiene efecto protoescolicida. El Praziquantel es el protoescolicida más potente en

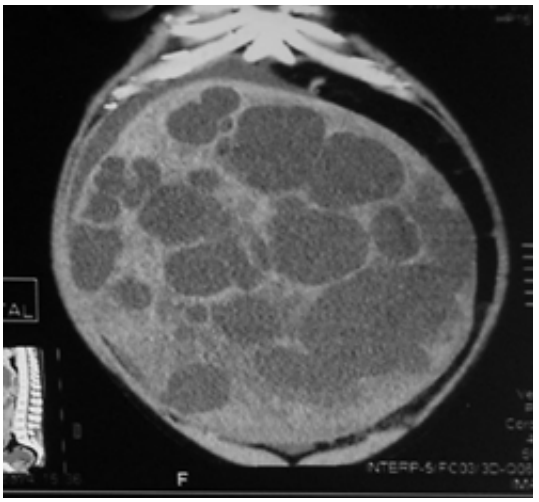


***FIGURA 7**. Desarrollo de múltiples quistes en el abdomen por ruptura de quiste hidatídico hepático*

la actualidad, pero no penetra en los quistes intactos y no tiene efecto sobre la membrana germinativa, aunque mata rápidamente a los protoescólices libres[17]. Por lo tanto, el Praziquantel es útil como terapia aguda cuando un quiste se rompe (espontáneamente o durante el intraoperatorio) y los protoescólices yacen libres en la cavidad peritoneal antes de enquistarse.

En los casos de múltiples quistes intraabdominales por siembra (figura 7), se ha tratado con éxito a estos pacientes inicialmente con una laparotomía para eliminar la mayor cantidad de quites posibles, un lavado exhaustivo de la cavidad peritoneal y la administración de Albendazol más Praziquantel con una dosis de 600 mg c/8 horas por 12 meses[18]. Se ha empleado el tratamiento combinado de Albendazol más Praziquantel en dosis variables entre 20 a 75 mg/kg/día por más de 12 meses para el tratamiento de quistes intactos en varias series pequeñas no controladas[19].

Otra complicación del quiste hidatídico hepático es que se rompa hacia el colédoco y produzca obstrucción y un cuadro de colangitis. En algunos casos, durante una esfinterotomía endoscópica del Oddi se han recuperado membranas y pus por este método. El tratamiento indicado para esta condición es la cirugía[7,15].

Finalmente, existen otras formas de hidatidosis hepática que no son uniloculares. La hidatidosis alveolar, causada por Echinococcus multilocularis, enfermedad que solo existe en el hemisferio norte, y la hidatidosis poliquística, causada por Echinococcus vogeli o Echinococcus oligarthrus, cuyos hospederos intermediarios son roedores (principalmente pacas) y los definitivos son cánidos, excepto en el último, cuyos hospederos definitivos son felinos, y que existe en América Central y del Sur[1,20]. Presentamos la imagen tomográfica de un paciente de nuestro hospital[21] (figura 8).

***FIGURA 8**. Proliferación exógena de quistes*

Nótese que, a diferencia de la hidatidosis unilocular, los quistes no crecen al interior del quiste original sino que proliferan exógenamente como un racimo de uvas. Esta es una forma invasiva que va ocupando el tejido hepático.

El tratamiento recomendado es con Albendazol por tiempo prolongado más cirugía para extirpar la lesión o combinado con PAIR para los quistes mayores de 5 cm de diámetro[20,22].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stokovicz M, Gottstein B, Reichen J. Echinococcosis/Hydatidosis. En: Cook GC (ed). Manson's Tropical Diseases, 23a edición. Londres: WB Saunders Company Ltd., 2014;1486-508.

2. Kammerer WS, Schant Z. Echinococcal disease. Infect Dis Clin NA 1993;7(3):605-18.

3. Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, et al. Cystic echinococcosis of the liver: a primer for hepatologists. World J Hepatol 2014;6(5):293-305.

4. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 2003;85:253-61.

5. Todorov T, Mechkov G, Vutova K, et al. Factors influencing the response to chemotherapy in human cystic echinococcosis. Bull WHO 1992;70(3):347-58.

6. Junghanss T, Menezes Da Silva A, Horton J, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. Am J Trop M Hyg 2008;79(3):301-11.

7. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for The WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Tropica 2010;114:1-16.

8. Morris Dl, Chinnery JB, Georgiou G, et al. Penetration of albendazole sulphoxide into hydalid cysts. Gut 1987;28:75-80.

9. Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(8):1679-84.

10. 1Horton RJ. Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:97-102.

11. 1Todorov T, Vutova K, Petkov D, et al. Albendazole treatment of human cystic echinococcosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:453-9.

12. Filice C, Brunetti E, D'Andrea F, et al. Minimal invasive treatment for hydatid abdominal cysts: PAIR (Puncture, Aspiration, Injection, Reaspiration) – state of the art. WHO/CTD/SIP/97.3:1-41.

13. World Health Organization. PAIR: puncture, aspiration, injection, re-aspiration – an option for treatment for cystic echinococcosis. WHO/CDS/CSR/APH/2001.6.

14. Belghiti J, Benhamou JP, Houry S, et al. Caustic sclerosing cholangitis. Arch Surg 1986;121:1162-5.

15. Symeonidis N, Pavlidis T, Baltatzis M, et al. Complicated liver echinococcosis: 30 years of experience from an endemic

area. Scand J Surg 2013; 102:171-7.

16. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. WHO Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis. Bull WHO 1996;74:231-42.

17. Bygott JM, Chiodini PL. Praziquantel: neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? Acta Tropica 2009;111(2):95-101.

18. Almalik A, Alsharidi A, Al-Sheef M, et al. Disseminated abdominal hydatidosis: a rare presentation of common infectious disease. Case Rep Infect Dis 2014; 2014:164787.

19. Alvela-Suarez L, Velasco-Tirado V, Belhassen-Garcia M, et al. Safety of the Combined Use of Praziquantel and Albendazole in the Treatment of Human Hydatid Disease. Am J Trop Med Hyg 2014; 90(5):819-822.

20. Noya-Alarcon O, Colmenares C, Lander O, et al. Hidatidosis poliquística autóctona en dos pacientes Yanomami en el Alto Orinoco, Amazonas, Venezuela. Bol Mal Salud Amb 2011; 51(2):159-166.

21. Zegarra A, Caceres J, Piscoya A. P e. Polycystic echinococcosis. Clin GastroenterolHepatol2010;8(10):e106.

22. Siqueira NG, Siqueira CM, Rodrigues-Silva R, et al. Polycystic echinococcosis in the state of Acre, Brazil: contribution to patient diagnosis, treatment and prognosis. Mem Inst Oswaldo Cruz 2013;108(5):533-40.

Fascioliasis humana

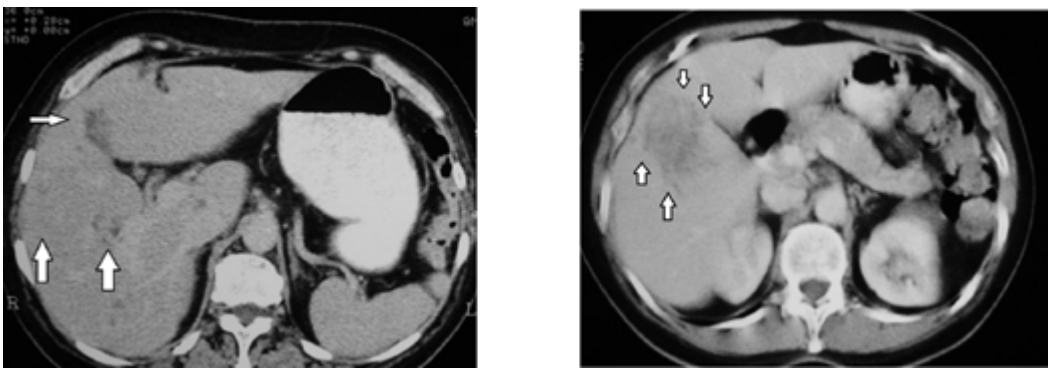
YAMIL MICHELÉN ▲, LUIS A. MARCOS ▲

CASO CLÍNICO 1. Infección aguda por Fasciola hepatica

Varón de 61 años, natural y procedente de Huancayo, con historia de hipercolesterolemia, fue admitido en el servicio de Medicina Interna con dolor en el cuadrante superior derecho. Se encuentra lúcido y hemodinámicamente estable. Los resultados de los exámenes de laboratorio son: leucocitos 15,500 por mm3 (eosinófilos 5000 por mm3), hemoglobina 10.8 g/dL, glucosa 80 mg/dL, urea 30 mg/dL, creatinina 0.9 mg/dL, AgHbs negativo, anti-VHC negativo, amilasa 80 U/L, TGO 550 U/L, TGP 500 U/L, bilirrubina total 1.0 mg/dL, tiempo de protrombina 12.1 segundos, albúmina sérica 3.8 g/dL, AFP 150 mg/dL, CEA 7.66. La ecografía abdominal muestra lesiones hipodensas múltiples en el hígado. La tomografía computarizada (TAC) de abdomen revela lesiones serpiginosas, hipodensas, como tumoraciones (figura 1). El examen parasitológico en heces fue negativo. La prueba de Fas2-ELISA (prueba serológica para fascioliasis) resultó positiva. El paciente recibió Triclabendazole 10 mg/kg por vía oral al día por dos días. En el seguimiento, la eosinofilia se resolvió y los exámenes de heces fueron negativos hasta el día 90.

Los quistes contienen cientos de protoescólices viables capaces de convertirse en cestodos adultos si son ingeridos por el hospedero definitivo (cánidos). La

***FIGURA 1**. Tomografía de abdomen que muestra áreas hipodensas coalescentes (flechas), a manera de tumores.*



membrana interna del quiste o germinativa constantemente produce nuevos protoescólices y también puede producir vesículas hijas en el interior del quiste. Cada uno de estos protoescólices es capaz de convertirse en un nuevo quiste hidatídico si cae en la cavidad peritoneal por la ruptura del quiste[1].

CASO CLÍNICO 2. Infección crónica por Fasciola hepatica

Mujer de 22 años de edad, natural y procedente de Cusco, acude a emergencias con enfermedad de 5 días caracterizada por cólicos abdominales de intensidad moderada, con dolor no irradiado, desencadenados por la ingesta de grasas, acompañados de hiporexia y vómitos de contenido alimentario. Manifiesta consumir emolientes en forma frecuente. Al examen físico se encuentra ictericia moderada de piel y escleras. El examen del abdomen demuestra palpación hepática dolorosa y signo de Murphy positivo. Los exámenes hematológicos iniciales mostraron hemoglobina 10 g/dL, 6000 leucocitos/mm3 con eosinófilos 4%, bilirrubina total 4,2 mg/dL (directa 2,8), fosfatasa alcalina 550 U/L, TGO 70 U/L y TGP 90 U/L. Se realizó una ultrasonografía abdominal, la que evidenció una vesícula biliar con edema perivesicular y presencia de contenido ecogénico sin sombra acústica en su interior. La muestra de heces enviada para realizar un examen parasitológico con la técnica de sedimentación rápida de Lumbreras reveló más de 20 huevos de F. hepatica bajo el microscopio. La paciente recibió Triclabendazole 10 mg/kg por vía oral una vez al día por dos días. A los 30, 60 y 90 días las muestras de heces aún eran positivas para huevos de F. hepatica (figura 2). Ante esto, se le administraron múltiples dosis de Triclabendazole y finalmente las muestras de heces no mostraron huevos del parásito hasta el día 90.

EPIDEMIOLOGÍA

La fascioliasis humana es causada por dos trematodos digenéticos: F. hepatica (Linnaeus, 1758) y F. gigantica (Cobbold, 1855). La primera tiene una distribución cosmopolita en el mundo, mientras que la segunda se encuentra principalmente en Asia y África, no en las Américas. Se estima que aproximadamente 91 millones de personas en el mundo están en riesgo de infectarse y que el número total de infectadas alcanzaría los 2.4 millones distribuidos en 61 países[1-3]. Entre las partes más afectadas del mundo se encuentran las regiones andinas de Sudamérica (Perú, Ecuador, Bolivia), con una prevalencia en humanos que oscila entre 6 y 68%[4-8].

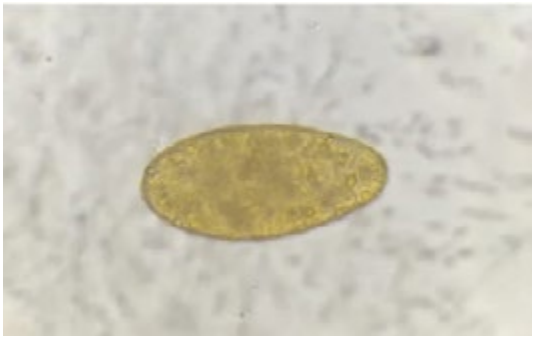


***FIGURA 2**. Típico huevo de Fasciola hepatica.*

Otros países en los que se han reportado casos han sido Egipto (830,000), Bolivia (360,000), Yemen (20,000) e Irán (10,000)9. También en Argentina, Venezuela, Chile, Ecuador, México, Turquía, Tailandia, Japón, Corea, Estados Unidos, entre otros[2]. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estos

reportes han versado sobre complicaciones de la fascioliasis, por lo que el verdadero número de infectados es mucho mayor. La subestimación de la fascioliasis en las zonas endémicas ha llevado a que esta zoonosis sea denominada una de las enfermedades tropicales desatendidas en el mundo.

Los niños son generalmente más afectados que los adultos. Un análisis regresivo hecho por Marcos et al. (2006) comparó 60 niños infectados con un grupo control combinando edad y género, y encontró que entre los infectados el ingerir jugo de alfalfa y estar familiarizado con plantas acuáticas incrementaba el riesgo de infección 4.[3] veces10. Posibles factores que explican esta mayor susceptibilidad de los niños serían la falta de inmunidad adquirida y la exposición inicial a la metacercaria, susceptibilidad genética, entre otros.

Entre los adultos, las mujeres son más afectadas que los hombres, no tan solo en prevalencia sino en severidad de la infección y complicaciones hepatobiliares[4]. Una posible explicación de esta mayor prevalencia serían las costumbres socioculturales, puesto que la mujer tiene más contacto con los alimentos en su preparación, a lo que se añade la mayor incidencia de enfermedades hepatobiliares en estas. La fascioliasis puede presentarse en más de un miembro de la familia en razón de que comparten iguales o similares factores de riesgo. Por ello, cuando se diagnostica un caso en una zona endémica, se recomienda el tamizaje en toda la familia (tabla 1).

Es importante señalar que la globalización y la migración de las poblaciones han hecho que esta infección parasitaria se vea en zonas no endémicas (p. ej. Lima). Por otra parte, los turistas adquieren la infección en las grandes ciudades por ingerir vegetales contaminados importados de zonas endémicas[11]. Muchos médicos con experiencia limitada en esta enfermedad no sospechan de fascioliasis, lo que podría llevar a complicaciones mayores o a subestimar la verdadera dimensión y carga de esta parasitosis en un país endémico[4].

La infección en humanos es accidental y no tan prevalente como en animales. Barbosa et al. (2019) reportaron el diagnóstico de fascioliasis en 531 (48%) de 1134 cabezas de ganado para productos lácteos examinadas en Portugal. Es importante notar que en este estudio los animales de más edad presentaron mayores niveles de lesiones hepáticas y niveles más elevados de infestación por parásitos12. También se han descrito infecciones de ganado en Nigeria, donde 10% de 478 muestras fecales de ganado y mataderos presentaba F. gigantica1[3]. Además del ganado vacuno, otros animales que han sido descritos como huéspedes son ovejas, cerdos, búfalos, asnos, caballos, perros, alpacas, dromedarios, entre otros[2].

FASES DE LA INFECCIÓN

Esta infección se presenta principalmente en dos fases: fase aguda (caso 1) y fase crónica (caso 2). Ambas son distintas clínicamente y se relacionan con la migración del parásito, y cada una manifiesta una amplia variedad de síntomas y signos[14-16].

Fase aguda

Esta primera fase, también conocida como fase invasiva, dura entre 3 y 5 meses. Ocurre luego de ingerir la metacercaria enquistada en un vegetal (lechuga, berros) proveniente de una zona endémica (tabla 1). La forma larvaria es liberada

***FIGURA 3**. Forma larvaria en migración por la cavidad peritoneal.*

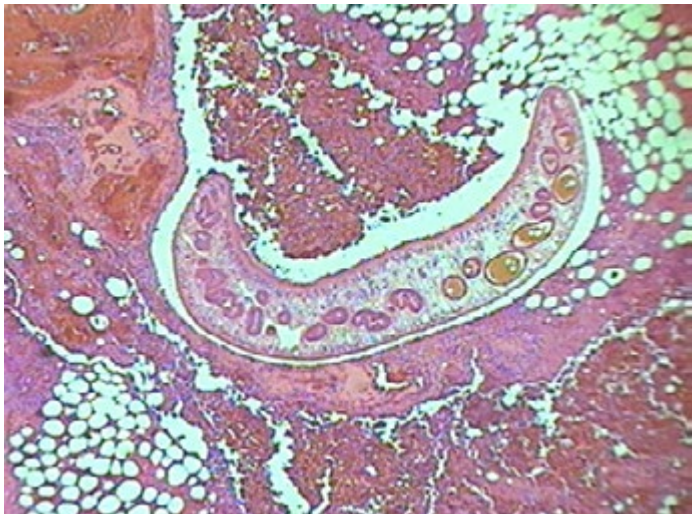


***TABLA 1**. Resumen de factores de riesgo asociados a la infección por F. hepatica.*

Factor de riesgo	Índice de probabilidad (intervalo de confianza IC 95%)	Valor P
Análisis multivariado		
Bebidas emolientes	5.2 (1.7 - 15.6)	p<0.05
Viviendas cerca de canales de irrigación	17.2 (2.8 - 106.7)	p<0.05
Comer ensaladas	3.3 (1.2 - 9.0)	p<0.05
Tomar jugo de alfalfa	4.5 (1.7 - 11.1)	p<0.001
Familiaridad con plantas acuáticas	4.3 (1.7 - 10.5)	p<0.001

Fuente: Referencia 4.

del quiste dentro del estómago, que luego cruza la pared intestinal migrando por la cavidad peritoneal hasta llegar al hígado y de ahí cruza a los ductos biliares, donde madurará hasta adulto. En esta fase aguda de la infección, la mayoría de veces se presenta la clásica tríada de fiebre, hipereosinofilia y dolor abdominal causado por hepatomegalia[15,16]. Dado que las transaminasas están elevadas en estos pacientes, la imagen radiológica del hígado es usualmente el siguiente paso. La imagen clásica en la TAC es una lesión serpiginosa en el parénquima hepático acompañada de lesiones hipodensas como pequeños abscesos, que en algunas oportunidades se han planteado como lesiones metastáticas en el diagnóstico diferencial[11,17]. La biopsia de estas lesiones podría mostrar la forma juvenil migrando (figura 3) y destruyendo el tejido hepático por las enzimas secretadas por el parásito y el tejido con una reacción inflamatoria dominada por eosinófilos. En esta fase aguda existe hipereosinofilia en un rango de 3000-16,000 eosinófilos por mililitro de sangre. Otras infecciones parasitarias podrían causar altos recuentos de eosinófilos como Strongyloides, Toxocara, Paragonimiasis, Gnathostoma, Filariasis,

Schistosomiasis, Opistorchis, etc.[11].

Otras manifestaciones comunes de esta enfermedad son anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, tos, diarrea, urticaria, linfadenopatías y artralgias[18]. La fase aguda no se caracteriza por presentar hiperbilirrubinemia[11].

Fase crónica

La fase crónica ocurre después de 3-6 meses, cuando la larva inmadura ha migrado por el hígado y llega a los conductos biliares donde se hace adulto y excreta huevos, los cuales pueden ser detectados en muestras de heces. Esta fase suele ser asintomática en la gran mayoría de pacientes y puede durar más de diez años. La presencia del parásito en los conductos biliares aumenta la producción de fibrosis en estos[16]. Las complicaciones de esta fase de la infección se deben a la obstrucción biliar que podría causar colangitis bacteriana, ictericia, colecistitis aguda, elevación de enzimas hepáticas, entre otras[19]. En las regiones endémicas, la elevación de la fosfatasa alcalina o la gamma glutamil transpeptidasa (GGTP) podrían ser fuertes indicadores de infección[14].

El diagnóstico diferencial es principalmente con otra causa de obstrucción biliar como cálculos biliares, tumores, cáncer, obstrucción biliar por Ascaris lumbricoides. En la fase crónica puede no haber eosinofilia, por lo que no es un criterio para descartar esta infección parasitaria. En otras palabras, la infección crónica por F. hepatica se puede presentar sin eosinofilia[10].

Es importante notar que ciertos estudios recientes indican una fuerte correlación entre infección crónica y cirrosis hepática en animales[20], pero en humanos los casos reportados son escasos[21,22]. Aparentemente, la cirrosis hepática podría ser causada en algunos huéspedes susceptibles y depende del tiempo y de la carga de infección[23].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fascioliasis se realiza mediante la detección de anticuerpos en la fase aguda y la detección de huevos en muestras de heces en la fase crónica[24] (tabla 2 y 3).

Serología

- ***Fase aguda***

Esta fase aguda se diagnostica por Fas2-ELISA, que es más específica que el Western Blot y Arc II. La Fas2-ELISA tiene una sensibilidad y especificidad de 92% y 84%, respectivamente.

En la fase aguda, la triada de hipereosinofilia, fiebre y dolor abdominal (hepatomegalia) en los pacientes que provienen de un área endémica podría considerarse un caso sospechoso de fascioliasis y amerita el tratamiento empírico con Triclabendazol. En esta fase, la respuesta al tratamiento se mide con parámetros clínicos como la eosinofilia, la caída de la fiebre y el dolor abdominal dentro de los primeros 3-5 días después del tratamiento. Una de las complicaciones de la fascioliasis aguda es el hematoma subcapsular hepático. Inicialmente este no requiere cirugía pues con un antiparasitario podría resolverse, a menos que exista descompensación hemodinámica, la que debe manejarse de

***TABLA 2**. Resumen de las presentaciones aguda y crónica de la infección por F. hepatica.*

	Fase aguda	Fase crónica
Cuadro clínico	• Fiebre prolongada (semanas o meses) • Dolor abdominal (cuadrante superior derecho) • Hepatomegalia • Pérdida de peso • Urticaria • Lesiones ectópicas (bajo la piel, cavidad peritoneal, tejido subcutáneo	• Dolor abdominal en cuadrante superior derecho • Cólico biliar • Náuseas y vómitos • Ictericia recurrente o intermitente • Urticaria
Laboratorio	• Eosinofilia está presente en 99% de casos • Anemia es común • Aumento de las transaminasas, la bilirrubina suele ser normal	• Eosinofilia es rara • Colestasis con ictericia • Abscesos hepáticos • Fibrosis hepática y cirrosis
Radiología	• Hemobilia (en endoscopía) • Hematoma subcapsular o ruptura hepática (en tomografía) • Abscesos hepáticos • Lesiones serpiginosas en tomografía • Lesiones parecidas a metástasis hepática	• Granuloma necrótico • Tumores quísticos • Colangitis causada por *Klebsiella, E. coli, Enterococcus spp.* • Coledocolitiasis • Colecistitis eosinofílica • Colecistitis alitiásica

acuerdo con los estándares de tratamiento del hematoma subcapsular[25, 26].

- ***Fase crónica (tabla 2 y 3)***

La mejor prueba para el diagnóstico de la enfermedad crónica es el hallazgo de huevos en heces, o aspirados duodenales o biliares, o el hallazgo de parásitos durante la cirugía. En caso de que el examen de heces no encuentre huevos del parásito, la prueba serológica sería el siguiente paso[26,27]. Para el examen parasitológico se debe emplear la técnica de sedimentación rápida de Lumbreras (TSR). No se recomienda el examen directo de heces porque su sensibilidad es muy baja. La TSR puede ser implementada en cualquier centro de salud. La muestra de heces (4-8 g) primero se homogeniza con agua corriente en un tubo cónico de 50 ml de capacidad. La mezcla se trasvasa a través de un colador de plástico a un recipiente de vidrio de boca ancha de 200-300 ml de capacidad. Se completa el volumen con agua filtrada y se deja reposar por 30 minutos. Luego se decanta los 2/3 del sobrenadante y se vuelve a completar el mismo volumen inicial con agua filtrada. Se repiten los mismos pasos 3-5 veces con un intervalo de 30 minutos hasta que el sobrenadante quede limpio. Finalmente, el último sedimento es vertido en una placa de Petri de vidrio. Se observa al microscopio (10 X, 100X)[27].

***TABLA 3**. Escenarios diagnósticos comunes de fascioliasis en la práctica clínica.*

Caso 1. Serología negativa y muestras de heces negativas • Estado: Fascioliasis aguda temprana. • Ausencia de eosinofilia en dos tomas dentro de una semana hace poco probable la infección por F. hepática. **Caso 2. Serología positiva y muestras de heces negativas** • Con eosinofilia: fascioliasis aguda • Tratamiento con Triclabendazole • Repetir muestra de heces a los 30, 60 y 90 días • Sin eosinofilia: falso positivo o historia de infección.	**Caso 3. Serología positiva y muestras de heces positiva** • Fascioliasis crónica • Tratamiento con Triclabendazole • Repetir muestra de heces a los 30, 60 y 90 días. **Caso 4. Serología negativa y muestras de heces positiva** • Fascioliasis tardía crónica • Repetir examen parasitológico (buscar segunda opinión pues los huevos de la *F. hepática* se pueden confundir con los de otro parásito) • Pseudofascioliasis es posible si el paciente ha consumido hígado de animal crudo o poco cocinado que contenga huevos de *F. hepatica.* • Tratamiento con Triclabendazole • Repetir muestras de heces a los 30, 60 y 90 días.

**Los casos 2 y 3 son los más comúnmente vistos en la práctica clínica. Los casos 1 y 4 son poco frecuentes.*

Imágenes diagnósticas (tabla 4 y figura 4)

- ***Fase aguda***

Generalmente, el hallazgo se produce por TAC o ultrasonido del hígado, en el que comúnmente la masa suele ser confundida con malignidad. Por ejemplo, en el ultrasonido es frecuente encontrar múltiples lesiones con variable ecogenicidad o una masa única. En la TAC o resonancia es común hallar múltiples lesiones hepáticas similares a metástasis, las que con el paso del tiempo pueden variar de posición, atenuación y tamaño. También es posible encontrar lesiones similares a rastros con localización subcapsular y túneles de baja densidad en la TAC. En la resonancia magnética las lesiones hipodensas que se observan en la tomografía son de baja intensidad en T1 e hiperindensas en T2[28-34].

- ***Fase crónica***

El rango de detección de la infección por ultrasonido es muy bajo. El parásito adulto podría verse en movimiento con cambio de postura durante el ultrasonido. Los estudios tomográficos pueden encontrar calcificaciones hepáticas residuales[35,36].

El tratamiento de elección para la fascioliasis es Triclabendazol (TCBZ) 10 mg/kg por vía oral una vez al día por dos días[37]. No se recomienda una sola dosis de TCBZ[38]. Esta es mejor absorbida con una comida alta en grasa[39]. El efecto secundario más frecuente es cólico biliar causado por el parásito moribundo o muerto en las vías

biliares. La tasa de curación era de 90% o más[40], pero ha caído en los últimos 20 años debido a una posible resistencia[41-46]. Una probable causa de la resistencia estaría relacionada con su amplio uso en animales. Se desconoce a ciencia cierta el mecanismo de resistencia de la F. hepatica al TCBZ[47-49]. En la actualidad se recomienda seguir a los pacientes para establecer la cura al menos a los 30, 60 y 90 días, y esta cura se determina haciendo exámenes parasitológicos con una técnica adecuada como la TSR[37].

Se están investigando otros medicamentos como Dihidrometina, Nitazoxanida, Artesunato, etc., algunos con posibles efectos prometedores, pero todavía no son parte del régimen de tratamiento[50]. La Nitozoxanida tiene pobre efectividad contra la F. hepatica[51]. El Oxfendazole es un antihelmíntico de amplio espectro eficaz para la fascioliasis en animales (ovejas), pero aún no se ha descrito su eficacia o tolerabilidad en humanos[52]. Nuevas drogas han probado ser efectivas in vitro, aunque aún no hay estudios en animales[53]. La única droga activa para la fascioliasis es Triclabendazol y se recomienda usar la dosis de 10 mg/kg oralmente por día durante dos días, y luego evaluar la cura. Si los huevos persisten en las heces a los días 30, 60 y 90, se recomienda referir el paciente a un especialista.

ÁREAS DE CONTROVERSIA

Fibrosis y cirrosis hepática

La fascioliasis puede causar fibrosis hepática en animales y ocasionalmente en humanos[54]. La intensidad de la infección está relacionada con la fibrosis, la que no se ha reportado sea un factor para desarrollar cáncer. Poco se sabe de lo que sucede en humanos porque no existen estudios prospectivos a largo plazo.

Tratamiento en masa

Otra área de controversia es la masificación del tratamiento en todas las poblaciones que viven en zonas endémicas[55]. La dosificación tendría que estar bien controlada y su frecuencia determinada, con seguimiento parasitológico a toda la población, pero esto no es práctico. La dosificación masiva podría aumentar el riesgo de causar resistencia al fármaco empleado, así como no brindar un tratamiento apropiado a quienes tengan una infección muy intensa, entre otras desventajas.

Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico también es materia de controversia porque solo se recomienda para confirmar la infección aguda. No se aconseja repetir la prueba serológica con fines de seguimiento o para confirmar la curación, pues los anticuerpos permanecerán elevados después de un tiempo aún no definido (meses o años).

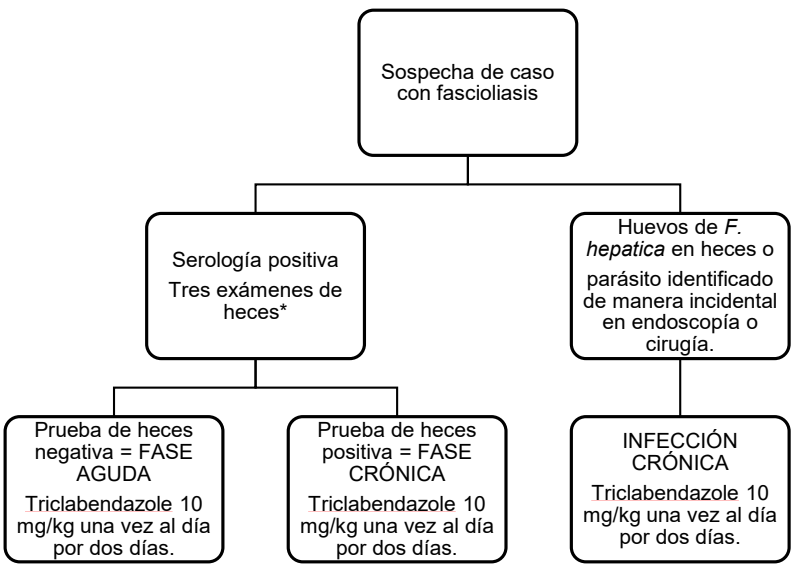
Vacunaciones

Hasta el momento solo se dispone de vacunas para animales. Dentro de los componentes estudiados están las proteinasas de cisteína, las que son liberadas por la F. hepatica y juegan un papel importante en la alimentación del parásito, la migración a través del huésped

***TABLA 4**. Resumen de hallazgos radiológicos en la fascioliasis.*

Ultrasonografía	Tomografía computarizada	Imagen de resonancia magnética
• Áreas focales • Múltiples áreas nodulares • Lesiones irregulares • Ecogenicidad variable o incrementada • Masa compleja • Quiste complejo • Parásitos moviéndose en la vesícula biliar	• Múltiples lesiones hepáticas • Lesiones similares a metástasis • Lesiones con cambios posición, atenuación y/o formas • Lesiones similares a abscesos • Lesiones de baja densidad con ramificación tortuosas, serpiginosas y ramificaciones en forma de túnel • Hematoma subcapular • Calcificaciones quísticas • Realzamiento de la cápsula de Glisson • Masa hipodensa irregular única realzada en contraste	• Imagen homogénea hipertensa en T2 turbo-spin-echo • Múltiples áreas subscapulares hipotensas • Imágenes hipodensas T1-3D gradiente-echo

***FIGURA 4**. Resumen de hallazgos radiológicos en la fascioliasis.*



** Deben examinarse tres muestras de heces con la técnica de sedimentación (Lumbreras 1965) antes de descartar la infección. La prueba en heces debe preferirse por encima de la serología por ser costo-efectiva y por su disponibilidad. En los casos de alta sospecha (TAC del hígado con lesiones características y eosinofilia), se recomendaría utilizar Triclabendazol empíricamente.*

y la evasión del sistema inmune. Partiendo de esta idea, se tomó una proteinasa recombinante de cisteína (CPFhW) expresada en inclusión de cuerpos de la bacteria E. coli y se utilizó para la vacunación oral en ratas. Esta redujo la carga del parásito en un 80% luego de ser retado con metacercarias[56]. Debido a la presencia global de esta enfermedad y la carga económica que conlleva, es de esperar que los estudios de vacunas como los mencionados puedan ser llevados a seres humanos.

ÚLTIMAS RECOMENDACIONES

En el año 2019, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos aprobó el Triclabendazol como tratamiento para la fascioliasis en mayores de 6 años. Esta decisión se basó en un estudio conducido en Vietnam que comparó la eficacia de este medicamento con Artesunato, y halló que a los tres meses luego del tratamiento 92% de las personas tratadas con Triclabendazol no presentaban síntomas, comparadas con 76% del grupo tratado con Artesunato. Otros estudios que sirvieron de sustento fueron hechos en Cuba, Bolivia, Perú, Chile e Irán en un total de 245 pacientes con fascioliasis confirmada. En estos estudios, por medio del método Kato-Katz se encontró que a los 60 días luego del tratamiento la cura fue de 96%[57].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Fascioliasis. Adv Exp Med Biol 2019;1154:71-103. doi: 10.1007/978-3-030-18616-6_4.

2. Marcos LA, Gotuzzo E. Chapter 45: Biliary parasitic disease. Jarganin & Blumgart. Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas, and Biliary Tract, 6th ed. 2015.

3. Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. J Helminthol 2005;79:207-16.

4. Marcos LA, Terashima A, Leguia G, Canales M, Espinoza JR, Gotuzzo E. Fasciola hepatica infection in Peru: an emergent disease. Rev Gastroenterol Peru 2007;27:389-96.

5. Esteban JG, Gonzalez C, Bargues MD, Angles R, Sanchez C, Naquira C, et al. High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru. Trop Med Int Health 2002;7:339-48.

6. Marcos LA, Maco V, Terashima A, Samalvides F, Espinoza JR, Gotuzzo E. Hiperendemicidad de fasciolosis humana en el valle del Mantaro: factores de riesgo de la infección por Fasciola hepatica. Rev Gastroenterol Peru 2004;24:158-64.

7. Gonzalez LC, Esteban JG, Bargues MD, Valero MA, Ortiz P, Naquira C, Mas-Coma S. Hyperendemic human fascioliasis in Andean valleys: an altitudinal transect analysis in children of Cajamarca province, Peru. Acta Trop 2011;120:119-29.

8. Esteban JG, Flores A, Angles R, Mas-Coma S. High endemicity of human fascioliasis between Lake Titicaca and La Paz valley, Bolivia. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999;93(2):151-6.

9. Haseeb AN, et al: A review on fascioliasis in Egypt. J Egypt Soc Parasitol 2002;32:317-54.

10. Marcos LA, Maco V, Samalvides F, et al. Risk factors for Fasciola hepatica infection in children: a case-control study. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006;100:158-66.

11. Marcos LA, Tagle M, Terashima A, et al. Natural history, clinico-radiologic correlates and response to Triclabendazole in acute massive fascioliasis. Am J Trop Med Hyg 2008;78:222-7.

12. Barbosa R, Pinto C, Garcia P, Rodrigues A. Prevalence of fasciolosis in slaughtered dairy cattle from São Miguel Island, Azores, Portugal. Vet Parasitol Reg Stud Reports 2019;17:100319. doi: 10.1016/j.vprsr.2019.100319.

13. Ola-Fadunsin SD, Ganiyu IA, Rabiu M, Hussain K, Sanda IM, Baba AY, Furo NA, Balogun RB. Helminth infections of great concern among cattle in Nigeria: insight to its prevalence, species diversity, patterns of infections and risk factors. Vet World 2020;13(2):338-44. doi: 10.14202/vetworld.2020.338-344.

14. El-Shazly AM, Soliman M, Gabr A, et al. Clinico-epidemiological study of human fascioliasis in an endemic focus in Dakahlia Governorate. J Egypt Soc Parasitol 2001;31:725-36.

15. Carvalho E, Lima A, Marcos LA, Gotuzzo E. Trematode infections. Chapter 334. En: Goldman-Cecil Medicine. 2019.

16. Marcos LA, Terashima A, Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. Curr Opin Infect Dis 2008;21:523-30.

17. MacLean JD, Graeme-Cook FM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 12-2002. A 50-year-old man with eosinophilia and fluctuating hepatic lesions. N Engl J Med 2002;346:1232-9.

18. Marcos LA, Maco V, Castillo M, Terashima A, Zerpa R, Gotuzzo E. Reporte de casos de Fasciolosis en el Instituto Especializado de Salud del Niño (1988-2003). Rev Gastroenterol Peru 2005;25:198-205.

19. Blancas G, Terashima A, Maguiña C, Vera L, Alvarez H, Tello R. Fasciolosis humana y compromiso gastrointestinal: estudio de 277 pacientes en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 1970-2002. Rev Gastroenterol Peru 2004;24:17.

20. Marcos LA, YI P, Machicado A, Andrade R, Samalvides F, Sanchez J, Terashima A. Hepatic fibrosis and Fasciola hepatica infection in cattle. Journal of Helminthology 2007;25:1-6.

21. Heredia D, Bordas JM, Mondelo F, Rodes J. Gallbladder fascioliasis in a patient with liver cirrhosis. Med Clin (Barcelona) 1984;82:768-70.

22. Almendras-Jaramillo M, Rivera-Medina J, Seijas-Mogrovejo J, Almendras-Jaramillo K. Hepatic fascioliasis in children: uncommon clinical manifestations. Arq Gastroenterol 1997;34:241-7.

23. Marcos LA, Bussalleu A, Terashima A, Espinoza JR. Detection of antibodies against Fasciola hepatica in cirrhotic patients from Peru. J Helminthol 2009;83(1):23-6. doi: 10.1017/S0022149X08067205.

24. Maco V, Marcos LA, Terashima A, et al. Fas2-ELISA y la técnica de sedimentación rápida modificada por lumbreras en el diagnóstico de la infección por Fasciola hepatica. Rev Med Hered 2002;13:49-57.

25. Espinoza JR, Maco V, Marcos L, et al. Evaluation of Fas2-ELISA for the serological detection of Fasciola hepatica infection in humans. Am J

Trop Med Hyg 2007;76(5):977-82.

26. WHO 2006. Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control. Geneva, Switzerland. http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/WHO_CDS_NTD_PCT_2007.1.pdf

27. Lumbreras H, Cantella R, Burga R. Acerca de un procedimiento de sedimentación rápida para investigar huevos de Fasciola hepatica en las heces, su evaluación y uso en el campo. Rev Med Peru 1962;31:167-74.

28. Gonzalo-Orden M, Millan L, Alvarez M, Sanchez-Campos S, Jimenez R, Gonzalez-Gallego J, Tuñon MJ. Diagnostic imaging in sheep hepatic fascioliasis: ultrasound, computer tomography and magnetic resonance findings. Parasitol Res 2003;90:359-64.

29. Teichmann D, Grobusch MP, Gobels K, Muller HP, Koehler W, Suttorp N. Acute fascioliasis with multiple liver abscesses. Scand J Infect Dis 2000;32:558-60.

30. Karabinis A, Herson S, Brucker G, Nozais JP, De Puyfontaine O, Tselentis J, Godeau P, Gentilini M. Fasciola hepatic abscesses: value of hepatic ultrasonography. Apropos of 3 cases. Ann Med Interne (Paris) 1985;136:575-8.

31. Kim JB, Kim DJ, Huh S, Cho SY. A human case of invasive fascioliasis associated with liver abscess. Korean J Parasitol 1995;33:395-8.

32. Kim KA, Lim HK, Kim SH, Lee WJ, Lim JH. Necrotic granuloma of the liver by human fascioliasis: imaging findings. Abdom Imaging 1999;24:462-4.

33. Noyer CM, Coyle CM, Werner C, Dupouy-Camet J, Tanowitz HB, Wiitner M, Hypereosinophilia and liver mass in an immigrant. Am J Trop Med Hyg 2002;66:774-6.

34. Loja D, Alvizuri J, Vilca M, Aviles R, Sanchez M. Hepatic subcapsular hematoma caused by fascioliasis. Rev Gastroenterol Peru 2003;23:142-8.

35. Hawramy TA, Saeed KA, Qaradaghy SH, Karboli TA, Nore BF, Bayati NH. Sporadic incidence of Fascioliasis detected during hepatobiliary procedures: a study of 18 patients from Sulaimaniyah governorate. BMC Res Notes 2012;5:691.

36. Kabaalioglu A, Cubuk M, Senol U, Cevikol C, Karaali K, Apaydin A, Sindel T, Lüleci E. Fascioliasis: US, CT, and MRI findings with new observations. Abdom Imaging 2000;25:400-4.

37. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP).2019. Norma Técnica de Salud para la Vigilancia, Prevención y Control de la Fasciolosis Humana en el Perú (NTS N° 148-MINSA/2019/DGIESP).

38. Terashima A, Marcos LA. Fracaso de dosis única de Triclabendazole para el tratamiento de fasciolosis humana. Acta Medica 2016;33(3):228-31.

39. Gandhi P, Schmitt EK, Chen CW, Samantray S, Venishetty VK, Hughes D. Triclabendazole in the treatment of

human fascioliasis: a review. Trans R Soc Trop Med Hyg 2019;113(12):797-804. doi: 10.1093/trstmh/trz093.

40. Maco V, Marcos L, Delgado J, Herrera J, Nestares J, Terashima A, Samalvides F, Gotuzzo E. Efficacy and tolerability of two single-day regimens of triclabendazole for fascioliasis in Peruvian children. Rev Soc Bras Med Trop 2015;48:445-53.

41. Kamaludeen J, Graham-Brown J, Stephens N, Miller J, Howell A, Beesley NJ, Hodgkinson J, Learmount J, Williams D. Lack of efficacy of triclabendazole against Fasciola hepatica is present on sheep farms in three regions of England, and Wales. Vet Rec 2019;184(16):502. doi: 10.1136/vr.105209.

42. Elliott TP, Kelley JM, Rawlin G, Spithill TW. High prevalence of fasciolosis and evaluation of drug efficacy against Fasciola hepatica in dairy cattle in the Maffra and Bairnsdale districts of Gippsland, Victoria, Australia. Vet Parasitol 2015;209(1-2):117-24. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.02.014.

43. Gil LC, Díaz A, Rueda C, Martinez C, Castillo D, Apt W. Resistant human fasciolasis: report of four patients. Rev Med Chil 2014;142(10):1330-3. doi: 10.4067/S0034-98872014001000014.

44. Winkelhagen AJ, Mank T, de Vries PJ, Soetekouw R. Apparent triclabendazole-resistant human Fasciola hepatica infection, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2012;18:1028-9.

45. Cabada MM, Lopez M, Cruz M, Delgado JR, Hill V, White AC Jr. Treatment Failure after Multiple Courses of Triclabendazole among patients with Fascioliasis in Cusco, Peru: a case series. PLoS Negl Trop Dis 2016;10(1):e0004361. doi: 10.1371

46. Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzmán M, Lamenza P, Solana H. Resistance of Fasciola hepatica against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru): a clinical trial and an in vivo efficacy test in sheep. Vet Parasitol 2013;195:118-21.

47. Elliot TP, Spithill TW. The T687G SNP in a P-glycoprotein gene of Fasciola hepatica is not associated with resistance totriclabendazole in two resistant Australian populations. Mol Biochem Parasitol 2014;198(1):45-7.

48. Robinson MW, Trudgett A, Hoey EM, Fairweather I. Triclabendazole-resistant Fasciola hepatica: beta-tubulin and response to in vitro treatment with triclabendazole. Parasitology 2002;124:325-38.

49. Elliot T, Muller A, Brockwell Y, et al. Evidence for high genetic diversity of NAD1 and COX1 mitochondrial haplotypes among triclabendazoleresistant and susceptible populations and field isolates of Fasciola hepatica (liver fluke) in Australia. Vet Parasitol 2014;200:90-6.

50. Keiser J, Sayed H, el-Ghanam M, Sabry H, Anani S, el-Wakeel A, Hatz C, Utzinger J, el-Din SS, el-Maadawy W, Botros S. Efficacy and safety of artemether in the treatment of chronic fascioliasis in Egypt: exploratory phase-2 trials. PLoS Negl Trop Dis 2011;5(9):e1285. doi: 10.1371.

51. Favennec L, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:265-70.

52. Gomez-Puerta LA, Gavidia C, Lopez-Urbina MT, Garcia HH, Gonzalez AE; Cysticercosis Working Group in Peru. Efficacy of a single oral dose of oxfendazole against Fasciola hepatica in naturally infected sheep. Am J Trop Med Hyg 2012;86(3):486-8. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0476.

53. Machicado C, Soto MP, Timoteo O, Vaisberg A, Pajuelo M, Ortiz P, Marcos LA. Screening the pathogen box for identification of new chemical agents with anti-Fasciola hepatica activity. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(3). pii: e02373-18. doi: 10.1128/AAC.02373-18.

54. Machicado C, Machicado JD, Maco V, Terashima A, Marcos LA. Association of Fasciola hepatica infection with liver fibrosis, cirrhosis, and cancer: a systematic review. PloS Negl Trop Dis 2016;10:e0004962. doi: 10.1371/journal.pntd.0004962.

55. Mollinedo S, Gutierrez P, Azurduy R, Valle F, Salas A, Mollinedo Z, Soto P, Villarroel CF, Ransom J, Lawrence R, Berman J, Soto J. Mass Drug Administration of Triclabendazole for Fasciola Hepatica in Bolivia. Am J Trop Med Hyg 2019;100(6):1494-7. doi: 10.4269/ajtmh.19-0060.

56. Kesik M, et al, Enteral vaccination of rats against Fasciola hepatica using recombinant cysteine proteinase (cathepsin L1). Vaccine 2007;25:3619-28.

57. Center for Drug Evaluation and Research; Application Number: 208711Orig1s000; Labeling FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208711s000lbl.pdf

Absceso hepático

ÁLVARO SCHWALB CALDERÓN ▲, PALOMA CÁRCAMO GARCÍA ▲,
CARLOS SEAS RAMOS ▲

CASO CLÍNICO

Hombre de 51 años presenta fiebre y escalofríos desde que visitó a sus parientes en la selva de San Martín hace un mes. Quince días después de que comenzaron los síntomas tuvo episodios de deposiciones líquidas que cesaron a los 5 días. En los días previos a su ingreso al hospital se añadieron náuseas y dolor abdominal. No reporta antecedentes médicos importantes. Se alimenta regularmente en puestos ambulantes. El paciente se encuentra febril (39.9 °C), normotenso y con una frecuencia cardiaca de 96 ppm. Está consciente e hidratado. No se observa palidez o ictericia. El abdomen no está distendido, pero hay dolor al palpar el cuadrante superior derecho y hepatomegalia; sin embargo, no se logró definir el margen del hígado por las molestias. No se encontró esplenomegalia. Adicionalmente, el murmullo vesicular está disminuido en la base del campo pulmonar derecho. El hemograma mostró un hematocrito de 36% y leucocitosis de 22.29 × 109/L (10% abastonados, 70% neutrófilos); las transaminasas pirúvica y oxalacética estaban en 42 y 23 U/L, respectivamente (VN <40), la fosfatasa alcalina en 192 U/L y la lactato deshidrogenasa en 252 U/L. También tenía un resultado positivo para anticuerpos contra Entamoeba histolytica. La tomografía abdominal reveló una lesión hipodensa, redondeada y bien definida, con leve realce capsular e imágenes sugerentes de septos (figura 1). El drenaje percutáneo guiado por ecografía aspiró un líquido de apariencia achocolatada que contenía necrosis tisular y pocas células inflamatorias. La coloración Gram y cultivo del aspirado fue negativo.

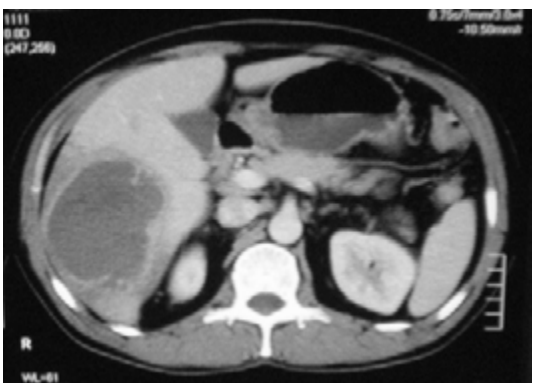


***FIGURA 1**. Absceso hepático amebiano.*

INTRODUCCIÓN

El absceso hepático se define como una colección supurativa en el parénquima hepático como consecuencia de la invasión y proliferación de microorganismos[1]. La invasión del parénquima se da por vía

ascendente por los conductos biliares, por contigüidad (comúnmente del lecho vesicular) o por vía hematógena[2].

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima una incidencia anual de abscesos de origen bacteriano de 3.6 por 100,000 habitantes, que aumenta en los casos de pacientes de edad avanzada[3]. En Asia, particularmente en Taiwán y Corea, el 80% de los casos de absceso hepático piógeno son producidos por cepas hipermucoviscosas de Klebsiella pneumoniae[4-6].

ETIOLOGÍA

Los abscesos hepáticos pueden ser de etiología bacteriana (piógena), parasitaria (amebiana), mixta y, raramente, fúngica[2] (tabla 1).

***TABLA 1**. Diferencias entre abscesos hepáticos piógenos y amebianos.*

	Absceso piógeno	Absceso amebiano
Patógeno	*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Bacteroides spp.*	*E. histolytica*
Distribución	Global, mayor incidencia en mayores de edad.	Mayor incidencia en países en vías de desarrollo.
Adquisición	Infecciones biliares, intestinales o sistémicas, trauma.	Consumo de agua contaminada, saneamiento deficiente.
Patogénesis	Infección asociada a necrosis de la inflamación del tejido adyacente. Numerosas células inflamatorias y restos tisulares.	Apoptosis y necrosis; puede haber pocas células inflamatorias o estar ausentes.
Imágenes	Único o múltiple, puede comprometer cualquier lóbulo.	Usualmente único y en lóbulo derecho.
Aspirado	Macroscópicamente purulento, olor fétido.	Apariencia achocolatada, como "pasta de anchoas", sin olor. Baja sensibilidad (25%) para encontrar trofozoítos.
Otras modalidades diagnósticas	Hemocultivos	Serología útil en viajeros, rol limitado en residentes de zona endémica; detección de antígenos séricos o en el absceso.
Tratamiento	Tratamiento antibiótico dirigido acompañado por drenaje percutáneo en los casos de abscesos de gran tamaño.	Metronidazol y fármacos de acción luminal. Drenaje indicado en casos de sobreinfección bacteriana y riesgo de ruptura de absceso.

Adaptado de Khim 20197.

Absceso hepático piógeno

En los países industrializados, el 80% de los casos de absceso hepático son de causa bacteriana[8]. Los patógenos más asociados están presentes en la flora gastrointestinal, como Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterococcus spp., Staphylococcus aureus y anaerobios como Bacteroides spp. y Fusobacterium spp.[8,9] Por lo general, el absceso es un proceso polimicrobiano. La incidencia de los abscesos hepáticos piógenos se incrementa significativamente cada 15 años desde los 35 años de edad[3]. Asimismo, se ha encontrado que son más frecuentes en hombres que en mujeres[3,10,11]. Los pacientes con diabetes mellitus tienen 3.6 veces mayor riesgo de desarrollar un absceso hepático[12]. Los pacientes con inmunosupresión por infección por el VIH, neoplasias, receptores de trasplantes o enfermedad renal en etapa terminal también se encuentran en mayor riesgo[11,13,14].

Absceso hepático amebiano

Los abscesos hepáticos amebianos representan el sitio de infección extraintestinal más frecuente de Entamoeba histolytica. Estudios en modelos animales han demostrado que ciertas cepas de Entamoeba dispar tienen la capacidad de formar abscesos hepáticos también; sin embargo, no se ha podido demostrar aún este efecto en humanos[15]. Se reportan más casos en India, África, México y América Central y del Sur[16], con un estimado de 40 millones de infecciones anualmente[17]. En el Perú se informa de infecciones tanto intestinales como extraintestinales por E. histolytica en todo el territorio, aunque parece haber mayor prevalencia en la sierra[18]. No obstante, la mayoría de estudios se basan en la identificación microscópica del trofozoito, lo que podría llevar a una sobreestimación de la prevalencia pues es indistinguible del trofozoito de E. dispar[19]. En general, los abscesos hepáticos amebianos son más frecuentes en hombres entre los 18 y 50 años de edad, quizá debido a factores hormonales o al consumo de alcohol[20,21]. Los factores de riesgo para severidad identificados son: sexo masculino, alteraciones en la inmunidad celular (infección por el VIH o receptores de trasplantes de órganos), hombres que tienen sexo con hombres, o residencia o viaje a áreas endémicas de E. histolytica[22].

Absceso hepático fúngico

En los pacientes con neutropenia prolongada tras quimioterapia se puede evidenciar candidiasis hepática o hepatoesplénica, que se manifiesta como múltiples abscesos o microabscesos. Se pueden prevenir utilizando profilaxis antifúngica[23].

CLÍNICA

La historia clínica debe orientarse a definir los factores de riesgo de enfermedad severa y los potenciales focos infecciosos. Los síntomas y manifestaciones clínicas del absceso hepático son inespecíficos, principalmente son fiebre y dolor abdominal restringido al cuadrante superior derecho[2]. Otros hallazgos clínicos se listan en la tabla 2. Muchos pacientes pueden presentar una variedad de síntomas. Por lo general, el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas al diagnóstico es de una semana[24].

***TABLA 2**. Hallazgos clínicos del absceso hepático.*

Signos y síntomas	Reporte
Fiebre	59 - 90%
Malestar general	89%
Dolor abdominal	39 - 84%
Escalofríos	69%
Náuseas	43 - 68%
Taquicardia	52%

Adaptado de Mavilia 201625.

LABORATORIO

Igualmente, los hallazgos de laboratorio son inespecíficos y variables. Las anormalidades más comunes son leucocitosis, proteína C reactiva elevada, hipoalbuminemia y elevación de las transaminasas[24]. La presencia de hallazgos anormales en los resultados de laboratorio no es suficiente para diagnosticar absceso hepático, pero apoyan la decisión de toma de imágenes hepáticas[25,26].

IMÁGENES

El diagnóstico de absceso hepático se confirma mediante imágenes en el 90% de los casos y en otros hasta puede sugerir la causa[27]. La ecografía tiene una sensibilidad de 75-95% para los abscesos piógenos, y mayor al 90% para los amebianos[28]. Usualmente se aprecia una imagen circular u ovalada, ecogénica, con restos en su interior. En presencia de organismos formadores de gas, se puede ver ecos lineales con sombra acústica. En su presentación típica, los abscesos amebianos son indistinguibles de los piógenos, salvo que se evidencie edema alrededor del absceso. Este hallazgo sugiere etiología piógena. Algunos abscesos amebianos pueden simular una masa sólida[29]. La ecografía con contraste está ganando posición como una nueva modalidad de imagen en el absceso hepático, con mejor sensibilidad para el diagnóstico que la ecografía convencional[25]. La tomografía y la resonancia magnética permiten caracterizar mejor las lesiones y son más sensibles para abscesos de menor tamaño[30]. La tomografía se considera la modalidad de elección; su sensibilidad es de 95% para abscesos piógenos y de 90% para abscesos

***FIGURA 2**. Absceso hepático piógeno con signo del racimo (pequeños abscesos coalescentes en una cavidad de mayor tamaño).*

amebianos[31] (figura 2). Adicionalmente, dichos exámenes pueden ayudar a determinar la fuente de la infección de un absceso piógeno, y a diferenciar un absceso de una lesión neoplásica[32]. Estas imágenes tienen tanto utilidad diagnóstica como terapéutica, pues pueden utilizarse como guía para una aspiración del contenido del absceso. Típicamente, el material extraído de un absceso piógeno tendrá apariencia purulenta, mientras que el de un absceso amebiano será más bien achocolatado o como "pasta de anchoas"[7].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del absceso hepático depende fuertemente de los hallazgos por imagen. En el caso de los abscesos piógenos, los cultivos del absceso son positivos en 79% de los casos[33], mientras que los hemocultivos solo en el 48%[34]. Para el diagnóstico de un absceso amebiano pueden ser útiles las pruebas serológicas. La prueba de hemaglutinación indirecta es positiva entre 90 a 100% de los pacientes, pero puede ser negativa en la infección temprana. Si una prueba es negativa, se debe repetir a los 8 días. La prueba de ELISA IgG tiene una sensibilidad de 99% y una especificidad de 90%[22]. Sin embargo, en contextos endémicos las pruebas serológicas como esta pueden ser de poca utilidad, pues un porcentaje de la población es seropositiva por infecciones previas sin tener la infección activa. Por eso se han desarrollado nuevas pruebas serológicas basadas en antígenos recombinantes de E. histolytica. Estas parecen ser más útiles en contextos endémicos, donde los pacientes pierden serorreactividad más rápidamente[35]. Adicionalmente, es posible hacer pruebas moleculares para detectar ARN ribosomal amebiano en el material extraído del absceso. No es indispensable realizar aspiración y microscopía del contenido del absceso. El estudio completo amerita buscar trofozoitos y quistes de E. histolytica en las heces del paciente; sin embargo, la microscopía solo resultará positiva en 10-15% de estos[22].

En otros entornos, el principal aspecto que permite diferenciar un absceso piógeno de uno amebiano es la historia de exposición a una zona endémica en el caso del absceso amebiano[36]. Sin embargo, como el Perú es una zona endémica esto no es posible. El diagnóstico definitivo se establece con el aislamiento del microorganismo causante de la infección tras la aspiración del contenido del quiste.

Se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial lesiones quísticas (incluyendo quistes simples, cistoadenomas y quistes hidatídicos) y lesiones sólidas (incluyendo tumores hepáticos benignos o malignos, primarios o secundarios).

MANEJO

Si la sospecha es de etiología piógena, se recomienda solo manejo médico en los abscesos de menos de 3-5 cm de diámetro. Para el resto de casos, la terapia incluye antibióticos y drenaje percutáneo o quirúrgico. Se debe iniciar antibioticoterapia empírica lo antes posible. Se puede esperar a la toma de muestras de sangre, pero no se recomienda esperar al drenaje

del absceso. Se sugiere cubrir bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y enterobacterias, y hacer modificaciones según la incidencia local de Klebsiella spp. resistentes a carbapenemasas. El tratamiento debe continuar por 3-4 semanas por vía parenteral, seguido de 1-2 meses por vía oral, dependiendo de la curva febril, la leucocitosis y los hallazgos en imágenes de control25.

El drenaje percutáneo es el estándar para el manejo de los abscesos piógenos, con tasas de éxito de 80-87%. Se debe retirar el catéter cuando el paciente esté afebril, con conteo leucocitario normal y con un drenaje menor a 10 ml en 24 horas. Esto usualmente sucede a los 5-7 días de la colocación. Es necesario tomar imágenes de control para verificar el tamaño del absceso[22]. El drenaje con catéter es más efectivo que la aspiración con aguja porque tiene una mayor tasa de éxito, toma menos tiempo lograr el alivio clínico y lleva a una reducción del tamaño cavitario de 50%. Sin embargo, en los pacientes en los que el tratamiento es exitoso, los resultados del drenaje con catéter frente a la aspiración con aguja son comparables[37].

Si se sospecha de un absceso amebiano, el tratamiento recomendado es Metronidazol 500 a 750 mg por vía oral tres veces al día por 7-10 días o Tinidazol 2 g al día por 5 días. Se recomienda adicionar un fármaco de acción luminal, como Paromomicina[37]. No se aconsejan las intervenciones quirúrgicas (drenaje percutáneo o cirugía abierta), salvo en los casos de riesgo inminente de ruptura del absceso, falta de respuesta clínica a los 4-5 días de iniciado el tratamiento o superinfección bacteriana[7,30].

SEGUIMIENTO

El tratamiento del absceso se puede extender por varios meses. El seguimiento se basa en la respuesta clínica; sin embargo, también se pueden realizar controles con reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación globular[38]. La resolución completa del absceso hepático visto por imágenes tarda más que la resolución de la clínica[39].

COMPLICACIONES

Se reportan complicaciones en 15.7% de los pacientes con abscesos hepáticos[40]; estas incluyen sepsis, trombosis portal y hepática, ruptura de absceso que puede llevar a empiema y abscesos intraabdominales[26]. También se han descrito infecciones metastásicas como endoftalmitis y meningitis por K. pneumoniae6. La ruptura espontánea del absceso ocurre en 6.1% de los casos[41].

PRONÓSTICO

Tras el advenimiento de técnicas percutáneas para el drenaje, la mortalidad asociada a los abscesos hepáticos ha disminuido: actualmente oscila entre 2 y 12%[42]. En una serie de 46 casos de absceso hepático manejados en un hospital de tercer nivel en el Perú ninguno fue fatal[43].

La mortalidad reportada en el caso de los abscesos piógenos es de alrededor de 7.8%. Los factores de riesgo identificados incluyen bilirrubina sérica mayor a 5 mg/dL y compromiso

hepático bilobular. Por otro lado, se estima una tasa de recurrencia de alrededor de 13.7%, asociada al aislamiento de múltiples patógenos y una historia de colangitis[44].

La mortalidad es aún más baja en los abscesos amebianos (menor al 1%) si el diagnóstico y el tratamiento son oportunos. Factores de mal pronóstico son: bilirrubina sérica mayor a 3.5 mg/dL, albúmina sérica menor de 2.0 g/dL, absceso de gran volumen o la existencia de múltiples abscesos, y encefalopatía[45].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiche L, Dargère S, Le Pennec V, Dufay C, Alkofer B. [Pyogenic-liver abscess: diagnosis and management]. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:1077-91.

2. Lardière-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. J Visc Surg 2015;152:231-43.

3. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, Shaheen AA, Laupland KB, Dixon E, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. Am J Gastroenterol 2010;105:117-24.

4. Wang JH, Liu YC, Lee SS, Yen MY, Chen YS, Wang JH, et al. Primary liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in Taiwan. Clin Infect Dis 1998;26:1434-8.

5. Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, Eom JS, et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype Klebsiella pneumoniae in Korea. J Infect 2007;54:578-83.

6. Jun JB. Klebsiella pneumoniae liver abscess. Infect Chemother 2018;50:210-8.

7. Khim G, Em S, Mo S, Townell N. Liver abscess: diagnostic and management issues found in the low resource setting. Br Med Bull 2019;132:45-52.

8. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. Clin Infect Dis 2004;39:1654-9.

9. Romano G, Agrusa A, Frazzetta G, De Vita G, Chianetta D, Di Buono G, et al. Laparoscopic drainage of liver abscess: case report and literature review. G Chir 2013;34:180-2.

10. Sharma A, Mukewar S, Mara KC, Dierkhising RA, Kamath PS, Cummins N. Epidemiologic factors, clinical presentation, causes, and outcomes of liver abscess: a 35-year Olmsted County Study. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2018;2:16-25.

11. 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;2:1032-8.

12. Thomsen RW, Jepsen P, Sørensen HT. Diabetes mellitus and pyogenic

liver abscess: risk and prognosis. Clin Infect Dis 2007;44:1194-201.

13. Wiwanitkit V. Causative agents of liver abscess in HIV-seropositive patients: a 10-year case series in Thai hospitalized patients. Trop Doct 2005;35:115-7.

14. Yang Y-F, Wang H-J, Kan W-C, Kuo H-L, Huang C-C. Pyogenic liver abscess in ESRD patients undergoing maintenance dialysis therapy. Am J Kidney Dis 2006;47:856-61.

15. Dolabella SS, Serrano-Luna J, Navarro-Garcia F, Cerritos R, Ximenez C, Galvan-Moroyoqui JM, et al. Amoebic liver abscess production by Entamoeba dispar. Ann Hepatol 2012;11:107-17.

16. Prakash V, Jackson-Akers JY, Oliver TI. Amebic liver abscess. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

17. Wuerz T, Kane JB, Boggild AK, Krajden S, Keystone JS, Fuksa M, et al. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. Can J Gastroenterol 2012;26:729-33.

18. Medina WC, Espinoza Y, Huiza A, Alva P, Suárez R, Sevilla C, et al. Prevalencia de E. histolytica y E. dispar por microscopía y Elisa en muestras fecales de una población urbano marginal de Lima. An Fac Med 1999;60:124-8.

19. Quispe-Rodriguez GH, Wankewicz AA, Luis aálaga Granda J, Lewis B, Stockert K, Clinton White A Jr. "Entamoeba histolytica" identified by stool microscopy from children with acute diarrhoea in Peru is not E. histolytica. Trop Doct 2020;50:19-22.

20. Acuna-Soto R, Maguire JH, Wirth DF. Gender distribution in asymptomatic and invasive amebiasis. Am J Gastroenterol 2000;95:1277-83.

21. Kumanan T, Sujanitha V, Balakumar S, Sreeharan N. Amoebic liver abscess and indigenous alcoholic beverages in the tropics. J Trop Med 2018;2018:6901751.

22. Kurland JE, Brann OS. Pyogenic and amebic liver abscesses. Curr Gastroenterol Rep 2004;6:273-9.

23. Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. Mycoses 2012;55:e74–84.

24. Pang TCY, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC. Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience. World J Gastroenterol 2011;17:1622-30.

25. Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The evolving nature of hepatic abscess: a review. J Clin Transl Hepatol 2016;4:158-68.

26. Lübbert C, Wiegand J, Karlas T. Therapy of liver abscesses. Viszeralmedizin 2014;30:334-41.

27. Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, Silverman PM, Thompson WM. The variable CT appearance of hepatic abscesses. AJR Am J

Roentgenol 1984;142:941-6.

28. Halvorsen RA Jr, Foster WL Jr, Wilkinson RH Jr, Silverman PM, Thompson WM. Hepatic abscess: sensitivity of imaging tests and clinical findings. Gastrointest Radiol 1988;13:135-41.

29. Barosa R, Pinto J, Caldeira A, Pereira E. Modern role of clinical ultrasound in liver abscess and echinococcosis. J Med Ultrason 2017;44:239-45.

30. Pritt BS, Clark CG. Amebiasis. Mayo Clin Proc 2008;83:1154-9;quiz 1159-60.

31. Reid-Lombardo KM, Khan S, Sclabas G. Hepatic cysts and liver abscess. Surg Clin North Am 2010;90:679-97.

32. Wang N, Ju Y, Wu J, Liu A, Chen A, Liu J, et al. Differentiation of liver abscess from liver metastasis using dual-energy spectral CT quantitative parameters. Eur J Radiol 2019;113:204-8.

33. Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, Procop GW. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;46:245-8.

34. Law S-T, Kong Li MK. Is there any difference in pyogenic liver abscess caused by Streptococcus milleri and Klebsiella spp?: retrospective analysis over a 10-year period in a regional hospital. J Microbiol Immunol Infect 2013;46:11-8.

35. Stanley SL Jr, Jackson TF, Foster L, Singh S. Longitudinal study of the antibody response to recombinant Entamoeba histolytica antigens in patients with amebic liver abscess. Am J Trop Med Hyg 1998;58:414-6.

36. Frey CF, Zhu Y, Suzuki M, Isaji S. Liver abscesses. Surg Clin North Am 1989;69:259-71.

37. Cai Y-L, Xiong X-Z, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin Y-X, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. HPB 2015;17:195-201.

38. Law S-T, Li KK. Role of C-reactive protein in response-guided therapy of pyogenic liver abscess. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:179-86.

39. Blessmann J, Khoa ND, Van An L, Tannich E. Ultrasound patterns and frequency of focal liver lesions after successful treatment of amoebic liver abscess. Trop Med Int Health. 2006;11: 504-8.

40. Chen C-H, Wu S-S, Chang H-C, Chang Y-J. Initial presentations and final outcomes of primary pyogenic liver abscess: a cross-sectional study. BMC Gastroenterol. 2014;14:133.

41. Chang Z, Zheng J, Ma Y, Liu Z. Analysis of clinical and CT characteristics of patients with Klebsiella pneumoniae liver abscesses: an insight into risk factors of metastatic infection. Int J Infect Dis. 2015;33:50-4.

42. Mischnik A, Kern WV, Thimme R. Pyogenic liver abscess: Changes of Organisms and Consequences for Diagnosis and Therapy. Dtsch Med

Wochenschr 2017;142:1067-74.

43. Carrillo Ñañez L, Cuadra-Urteaga JL, Pintado Caballero S, Canelo-Aybar C, Gil Fuentes M. Absceso hepático: características clínicas, imagenológicas y manejo en el Hospital Loayza en 5 años. Rev Gastroenterol Peru 2010;30:46-51.

44. Czerwonko ME, Huespe P, Bertone S, Pellegrini P, Mazza O, Pekolj J, et al. Pyogenic liver abscess: current status and predictive factors for recurrence and mortality of first episodes. HPB 2016;18:1023-30.

45. Sharma MP, Dasarathy S, Verma N, Saksena S, Shukla DK. Prognostic markers in amebic liver abscess: a prospective study. Am J Gastroenterol 1996;91:2584-8.

ISBN: 978-612-4242-58-8

APRENDIZAJE BASADO EN CASOS CLÍNICOS

HEPATOLOGÍA

2021