

Gastro trilogía

2 0 1 5

EPISODIO VI

Retos y manejo de los
padecimientos hepáticos

Dr. Francisco J. Bosques Padilla
Dr. René Malé Velázquez
Dr. Rafael Trejo Estrada





2 0 1 5

EPISODIO VI

Retos y manejo de los
padecimientos hepáticos

CONACYT

Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2013/17732

Dr. Francisco J. Bosques Padilla
Dr. René Malé Velázquez
Dr. Rafael Trejo Estrada

Gastrotrilogía VI "Retos y manejo de los padecimientos hepáticos" es una
publicación oficial de la Asociación Mexicana

de Gastroenterología, A.C. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,

Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.

Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

ISBN: 978-607-437-332-5

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

(AMG), por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.

Impreso por: Litográfica Ingramex S.A. de C.V. Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda
C.P. 09810, México D.F.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Ana Lydia Arcelus Cano, Ana Paula Cortina Romo,
María Mercedes Carrasco García, Carolina Villalobos Pagani

PREPRESA

José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120
México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

ame@ameditores.com
www.ameditores.com

PRÓLOGO

En ésta, la tercera entrega de los cursos de Gastrotrilogía del presente año, se ha decidido ofrecer a la comunidad médica un curso que aborda los padecimientos hepáticos. Esto obedece a que existe una elevada frecuencia y un alto impacto de los mismos en nuestro país.

Para ello se elaboró un programa que incluyó los padecimientos más frecuentes en esta área de nuestra especialidad, convocando a un distinguido grupo de 34 especialistas expertos en el área tanto nacionales como extranjeros, quienes desarrollaron en 21 capítulos y 170 cuartillas una revisión muy actualizada de estos problemas.

Se repasan los elementos clave de la epidemiología, el diagnóstico y tratamiento de lo que se considera ya como una epidemia vinculada a la obesidad y la diabetes, y que se expresa en la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Se abordan también los cambios observados en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C, que evolucionó desde la monoterapia con Interferón, seguido por su perfeccionamiento con la adición de polietilenglicol combinado con Rivabirina y finalmente los inhibidores de proteasa de primera generación Boceprevir aprobado en Mayo del 2011 y las opciones más efectivas denominadas de tercera generación, como el Simeprevir aprobado en Noviembre del 2013 y más recientemente el Sofosbuvir. Estos cambios vertiginosos han llevado a que en Noviembre del 2014 la FDA aprobó un esquema libre de interferón con medicamentos orales al combinar el Simeprevir más Sofosbuvir y que con una duración de 12 a 24 semanas dependiendo de la presencia de cirrosis, resolvían la infección, lo que representa un avance extraordinario. Finalmente en diciembre del mismo año se ha aprobado la combinación de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir para tratar al grupo más difícil de manejar con infección de genotipo 1 que consigue la resolución superior al 95 % en pacientes, incluso en aquellos con cirrosis.

Además, se invitó a un grupo de expertos tanto nacionales como internacionales para revisar aspectos de la epidemiología de la cirrosis hepática y su diagnóstico y el tratamiento de sus complicaciones como son la ascitis, hemorragia variceal y la encefalopatía hepática, todos los cuales ameritan una aproximación moderna, ya que han cambiado de manera substancial en el pasado reciente. Finalmente, se atiende los aspectos más relevantes relacionados al diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular, el que típicamente ocurre en un paciente con una enfermedad hepática crónica y/o cirrosis y desafortunadamente tiene una expectativa de vida después del diagnóstico de tan solo 6 a 20 meses. Si bien la alternativa ideal de manejo es la resección quirúrgica, la mayoría de los pacientes no son elegibles ya sea por su tamaño y extensión o por el grado de disfunción hepática subyacente y se les puede ofrecer desde un trasplante hepático con intención curativa, o bien la ablación con radiofrecuencia, la ablación con instilación de alcohol o bien la quimioterapia, todos de manera paliativa.

Estamos seguros que los participantes de esta edición podrán actualizar sus conocimientos en Hepatología, lo que redundará en una mejor atención de sus pacientes. Finalmente, los editores queremos agradecer la colaboración desinteresada de todos y cada uno de los autores, quienes nos han dedicado su tiempo y conocimientos haciendo posible su creación.

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Francisco J. Bosques Padilla
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, N.L.

Dr. René Malé Velázquez
Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Hepatología
Director Médico, Instituto de Salud Digestiva y Hepática, Guadalajara, Jal.

Dr. Rafael Trejo Estrada
Médico Gastroenterólogo, Endocopista y Hepatólogo.
Hospital ABC, México, D.F.

LISTA DE AUTORES

Dr. Jonathan Aguirre
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.

Dra. Lourdes Avila Escobedo
Departamento de Radiología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.

Dr. Juan G. Abraldes
Cirrhosis Care Clinic (CCC). Liver Unit. Division of Gastroenterology.
University of Alberta. Edmonton. Canada

Dr. Raúl Bernal Reyes
Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hgo.

Dr. Francisco J. Bosques Padilla
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, N.L.

Dra. Lourdes Cabrera
Cirrhosis Care Clinic (CCC). Liver Unit. Division of Gastroenterology.
University of Alberta. Edmonton. Canada

Dr. Rodolfo Cano Jiménez
Presidente del Colegio de Medicina Interna de México, A.C. México, D.F.

Dr. Francisco Cano Lozano
Médico Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José E. González y Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, N.L.

Dra . Ruby Ann Chirino Sprung
Especialista del Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.

Dr. Carlos A. Cortez Hernández
Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario. UANL. Monterrey, N.L.

Dra. Andrea Dávila Cervantes

Hepatic Hemodynamic Laboratory. Department of Medicine. University of Alberta
Edmonton, Canada.

Dra. Margarita Dehesa Violante

Fundación Mexicana para la Salud Hepática. México, D.F.

Dra. Blanca Jazmín Fránquez Flores

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMYM. Metepec, Estado de México

Dr. Ernesto Gálvez Calvo

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dra. María Saraí González Huezo

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMYM.
Metepec, Estado de México.

Dr Badir Hernández Velázquez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González", UANL. Monterrey, N.L.

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Eric López Méndez

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. René Malé Velázquez

Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Hepatología
Director Médico, Instituto de Salud Digestiva y Hepática, Guadalajara, Jal.

Dr. Eduardo R. Marín-López

Hospital Ángeles Puebla, Hospital para el Niño Poblano, S.S. Puebla, Pue.

Dra. Nora María Marín-Rentería

Hospital Ángeles Puebla, Hospital para el Niño Poblano, S.S. Puebla, Pue.

Dr. Jorge A. Marrero, M.D., M.S.

Professor of Medicine. Chief of Hepatology. Medical Director Liver Transplantation

Dra. Alexandra Mason

Hepatic Hemodynamic Laboratory. Department of Medicine. University of Alberta
Edmonton, Canada.

Dra. Chelsea McDougall

Hepatic Hemodynamic Laboratory. Department of Medicine. University of Alberta
Edmonton, Canada.

Dr. Nahum Méndez-Sánchez

Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Dra. Alejandra Gabriela Mendoza García

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".
Monterrey, N. L.

Dra. Alma Laura Osorio Nuñez

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMYM. Metepec, Estado de México

Dr. Jorge Luis Poo Ramírez

Investigador Asociado. Unidad de Farmacología. Instituto Tecnológico de Estudios
Superiores de Monterrey, Campus Ciudad de México

Dr. Daniel Ruiz Romero

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Puneeta Tandon

Cirrhosis Care Clinic (CCC). Liver Unit. Division of Gastroenterology.
University of Alberta. Edmonton. Canada.

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Alicia Sofía Villar Chávez

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	Epidemiología del carcinoma hepatocelular en México. Dra. Alma Laura Osorio Nuñez, Dra. Blanca Jazmín Fránquez Flores y Dra. María Saraí González Huezo	13	17 Síndrome hepatorenal Dr. Carlos A. Cortez Hernández	129
2	Evaluación diagnóstica de la fibrosis hepática: invasiva vs no invasiva Dr. Jorge Luis Poo Ramírez	21	18 Nuevos conceptos en la fisiopatología de la encefalopatía hepática Dra. Ruby Ann Chirino Sprung	139
3	Epidemiología del hígado graso no alcohólico Dr. Nahum Méndez Sánchez	24	19 Relevancia clínica de la encefalopatía hepática mínima: Una mirada crítica Dr. Francisco J. Bosques Padilla y Dra. Alejandra Gabriela Mendoza García	145
4	Abordaje diagnóstico de enfermedad hepática por depósito de grasa Dr. Rodolfo Cano Jiménez	29	20 Encefalopatía hepática mínima, ¿Cómo diagnosticarla y a quién tratar? Dr. Jonathan Aguirre y Dr. Aldo Torre Delgadillo	155
5	Tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa Dr. Raúl Bernal Reyes	39	21 Actualidades en el tratamiento del virus de hepatitis C Dr. Francisco Cano Lozano y Dr. Francisco J. Bosques Padilla	160
6	Epidemiología de la hepatitis “C” en México Dra. Margarita Dehesa Violante	47		
7	¿Cuándo tratar al paciente con virus de hepatitis C? Dr. Daniel Ruiz Romero y Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila	51		
8	Abordaje de enfermedades hepáticas colestásicas Dr. Aldo Torre Delgadillo	60		
9	Epidemiología de hepatitis E en México Dr. René Malé Velázquez, Dra. Alicia Sofía Villar Chávez y Dr. Daniel Ruiz Romero	67		
10	Epidemiología de la hepatitis B en México Dr. Badir Hernández Velázquez y Dr. Carlos A. Cortez Hernández	72		
11	Hepatitis B: ¿Cuándo y cómo tratarla? Dr. Eduardo R. Marín López y Dra. Nora María Marín Rentería	77		
12	Epidemiología de las enfermedades hepáticas en México Dr. David Kershenobich Stalnikowitz	82		
13	Treatment of hepatocellular carcinoma Dr. Jorge A. Marrero, M.D., M.S.	88		
14	Pathogenesis of portal hypertension Dra. Alexandra Mason, Dra. Chelsea McDougall, Dra. Andrea Davila-Cervantes y Dr. Juan G. Abraldes.	94		
15	Evaluación y pronóstico en hipertensión portal Dr. Eric López Méndez, Dra. Lourdes Ávila Escobedo y Dr. Ernesto Gálvez Calvo	106		
16	Current therapies for portal hypertension in patients with cirrhosis: drugs, endoscopy and TIPS, when and how? Dra. Lourdes Cabrera, Dr. Puneeta Tandon and Dr. Juan G. Abraldes	116		

Epidemiología del carcinoma hepatocelular en México

Dra. Alma Laura Osorio Núñez

Dra. Blanca Jazmín Fránquez Flores

Dra. María Sarai González Huezo

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMYM.

Metepec, Estado de México.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa más del 90% de las neoplasias primarias de hígado. Es el quinto cáncer más común en hombres y el séptimo en mujeres y cerca de medio millón de nuevos casos son diagnosticados por año, además de ser la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial¹. El pronóstico desfavorable es atribuible a varios factores, entre los que se incluyen características propias del tumor, su desarrollo en presencia de una enfermedad subyacente (cirrosis) y a su detección en etapas avanzadas. La supervivencia a 5 años en estadios tempranos con un abordaje terapéutico curativo oscila entre 40-70%, mientras que en estadios avanzados la mediana de supervivencia no supera los 12 meses².

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución global del CHC presenta variaciones geográficas, y estas variaciones están relacionadas con la presencia de factores de riesgo para cirrosis en la población estudiada ya que el 70-90% de CHC ocurren en presencia de cirrosis hepática. Son regiones de alta incidencia (>20 casos/100,000 hab.) África Subsahariana y Asia oriental, secundaria a la alta frecuencia de infección crónica por el Virus Hepatitis B (VHB), en donde la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHB) es $\geq 8\%$ (Figura 1).

Los países del área mediterránea, como España, Italia y Grecia, presentan una incidencia intermedia (10-20 casos por 100,000/ hab.); mientras que Norteamérica, Sudamé-

rica, el norte de Europa y Oceanía presentan baja incidencia (≤ 5 casos por 100,000/ hab.).

En occidente se ha observado un incremento de más del doble en las últimas décadas (1.4/100,000 habitantes en 1975-77 a 4.8/100,000 habitantes en 2005-07), y en su mayoría son relacionados a infección por virus de hepatitis C^{1,3}. A nivel global las causas de cirrosis más frecuentes incluyen las virales B (54%) y C (31%)².

La prevalencia de Virus de Hepatitis C (VHC) a nivel global se estima en 2%, con aproximadamente 180 millones de personas infectadas, la seroprevalencia es similar en la población general, Norte América, Europa y Japon². El principal mecanismo de transmisión hasta 1990 fue potransfusional, posterior a la implementación de medidas de detección basadas en anticuerpos, su principal mecanismo de transmisión es percutáneo, principalmente por uso de drogas intravenosas en occidente.

Tradicionalmente, el CHC se presenta predominantemente en el género masculino, con una relación hombre: mujer de 2.7-3.7:1, esto se atribuye, en parte a que el sexo masculino se encuentra expuesto a mayor número de factores de riesgo incluyendo infección por virus de hepatitis C y B, consumo de alcohol, tabaquismo, reservas de hierro aumentadas, mayor índice de masa corporal y niveles elevados de hormonas androgénicas. La edad de presentación oscila entre la sexta y séptima década de la vida, sin embargo en fechas recientes, se ha advertido una tendencia de su presentación en pacientes más jóvenes.

En México las principales causas de cirrosis, de acuerdo a un estudio multicéntrico realizado por Méndez-Sánchez y cols⁴ en población representativa a nivel nacional, incluyen en orden descendente de frecuencia, el alcohol (39%), seguido cercanamente por la infección crónica por el VHC 36%. La cirrosis criptogénica se encontró como tercera causa en orden de frecuencia, en aproximadamente 10% de los casos, hallazgos similares se reportan en el recientemente publicado Consenso Mexicano para diagnóstico y manejo del Carcinoma Hepatocelular⁵. En la tabla 1, se muestran las características de los pacientes evaluados en los diferentes estudios incluidos.

Con relación al CHC en México, existe evidencia que la mortalidad por esta causa se ha incrementado en los últimos años. De acuerdo a una publicación realizada por Méndez-Sánchez y colaboradores⁶, quienes analizaron datos de certificados de defunción oficiales en México de los años 2000 a 2006, se reportó un incremento nacional del 14% en la mortalidad por CHC (4.16 defunciones por 100,000 habitantes en el año 2000 vs 4.74 por 100,000 habitantes en el 2005). El mayor incremento de mortalidad por género se observó en el género masculino. Sin embargo, en términos de cambio porcentuales, el mayor impacto se registró en mujeres con un incremento del 15.5% desde el año 2000 al 2006 (3.81 a 4.4 por 100,000 habitantes), en comparación con un cambio del 12.4% en hombres (4.5 a 5.06/100,000 habitantes del 2000-06).

El Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular⁵ publicado recientemente, corrobora un incremento en la mortalidad por esta enfermedad, del 0.4% en la década de los ochenta al 1.3% para 2008, de acuerdo a información publicada por el Sistema Nacional de Información en Salud (disponible en www.sinais.salud.gob.mx). La mayor mortalidad se observó en población de 60 años o más, presentando una incidencia de 45 casos por cada 100,000 habitantes en comparación con una incidencia menor de 2 casos por cada 100,000 habitantes en los grupos de 0-14 y de 15-59⁶. La tasa de mortalidad fue igual en hombres que en mujeres.

FACTORES DE RIESGO

Infección crónica por el Virus de Hepatitis B (VHB)

La infección crónica por VHB continúa siendo el principal factor de riesgo a nivel global para CHC y representa el 50% de todos los casos a nivel mundial⁷. Aproximadamente 5% de la población mundial se encuentra crónicamente infectada por VHB (350-400 millones), 75% de los infectados se encuentran en Asia, mientras que en países occidentales, la prevalencia es baja (0.3-1.5%)².

En áreas endémicas, la transmisión de VHB predomina de manera vertical, y el 90% de los infantes desarrolla infección crónica⁸. En las áreas de baja incidencia la transmisión se presenta de forma horizontal y más de 90% de las infecciones agudas se resuelven espontáneamente.

En México la prevalencia de VHB es baja, ya que la prevalencia del antígeno de superficie de VHB es menor al 2% en la población general, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud. Además, desde la inclusión de la vacuna contra hepatitis B al esquema nacional de vacunación universal en 1998, se espera que su incidencia disminuya aún más en un futuro cercano.

El papel oncogénico de VHB se debe tanto a causas directas como indirectas. Dentro de las directas, el ADN viral se integra de manera directa al ADN del huésped, los sitios de inserción se llevan a cabo de manera aleatoria, la integración es esencial para la hepatocarcinogénesis, e incluye cambios en la secuencia de ADN nativo, activación transcripcional de genes celulares remotos y otros efectos de la mutación del virus⁹.

Las causas indirectas de hepatocarcinogénesis incluyen el resultado de la enfermedad hepática necroinflamatoria crónica, que lleva a la cirrosis inducida por el virus. El incremento de la tasa de recambio de hepatocitos, resulta en ciclos repetidos de necrosis y regeneración que actúan como potentes promotores del tumor. Además se considera que los cambios estructura-

les ocasionados por la cirrosis contribuyen al crecimiento descontrolado de los hepatocitos, generan inflamación hepática y liberación de especies reactivas de oxígeno mutagénicas.

Los niveles elevados de replicación del VHB, también traducen un riesgo incrementado para el desarrollo del CHC¹⁰. Otros factores relacionados incluyen el genotipo⁹, el genotipo B en un estudio realizado en Taiwan se asoció a mayor incidencia de CHC en pacientes menores de 50 años, la mayoría en hígado no cirrótico¹¹. Se estima que el riesgo de desarrollar CHC en los pacientes infectados por VHB es del 10% a 25%.

Virus de Hepatitis C (VHC)

La infección por el VHC incrementa 15-20 veces el riesgo de presentar CHC, y se presenta en 1-3% de los pacientes infectados crónicamente por el VHC. Es la segunda causa más común de CHC, con el 20% de casos a nivel mundial. En Estados Unidos y países occidentales, la infección por el VHC es la principal causa de cirrosis y en consecuencia el principal factor de riesgo asociado a desarrollo de CHC^{1,2}. A diferencia del CHC relacionado a VHB, la oncogénesis por VHC involucra una serie de pasos que van desde inflamación crónica a fibrosis, cirrosis y cambios genéticos, más que daño directo al ADN. La mayoría de los casos de CHC relacionado a VHC se presenta en hígados con fibrosis avanzada y/o cirrosis¹², una vez instaurada la cirrosis, el riesgo anual de CHC es de 1-4%; sin embargo, según Mittal y El-Serag en el estudio HALT-C (The Hepatitis C Antiviral LongTerm Treatment Against Cirrhosis Trial por sus siglas en inglés) hasta el 8% de los pacientes sin cirrosis, pero con fibrosis avanzada, pueden desarrollar CHC^{1,13,14}.

La viremia por VHC es también un factor de riesgo para el desarrollo de CHC², el tratamiento antiviral disminuye el riesgo en un 57-75% de los pacientes que obtienen una respuesta virológica sostenida con el tratamiento. Existe evidencia que el genotipo 1b incrementa 2 veces el riesgo de CHC². Otros factores de riesgo identificados incluyen sexo masculino, adulto mayor, co-infección con VHB, VIH, diabetes mellitus

y obesidad, además de un alto consumo de alcohol. En un estudio epidemiológico realizado por El-Serag y cols¹⁵ en población estadounidense, encontró la mayor incidencia tanto de cirrosis como de CHC en población hispana, seguido por blancos no hispanos y afro americanos, la etnia parece ser un factor de riesgo independiente. Las explicaciones a estos hallazgos pueden ser variadas e involucrar, entre otras, mayor prevalencia en población hispana de obesidad, resistencia a la insulina e hígado graso no alcohólico, lo que puede contribuir al aumento de fibrosis, cirrosis y mayor incidencia de CHC en presencia de infección crónica por el virus de hepatitis C¹⁵.

Alcohol

El consumo excesivo de alcohol (60-80 g/día en hombres y 30-40 g/día en mujeres, de manera crónica), tiene una influencia en el desarrollo de cirrosis y cáncer hepático. La esteatosis hepática está presente en la gran mayoría de los tomadores, sin embargo sólo un tercio de ellos desarrolla actividad necroinflamatoria significativa (esteatohepatitis) y fibrosis. De estos un 10% progresan a cirrosis y finalmente 1-2% desarrollarán CHC anualmente¹⁵.

El rol del alcohol como carcinogénico involucra varios mecanismos: el acetaldehído, metabolito activo del etanol, ha sido identificado como un compuesto tóxico con propiedades mutagénicas y su efecto carcinogénico ha sido demostrado *in vitro* e *in vivo*. El acetaldehído y compuestos de aldehído derivados del metabolismo del alcohol, son capaces de alterar la integridad del ADN por diversas vías. Una de las alteraciones, la más ampliamente estudiada es la incorporación de N2-etil dG (N2 etil-2-deoxiguanosina) al ADN, resultando en mutagenicidad¹⁶. Otros de los mecanismos hepatocarcinogénicos del alcohol se han atribuido al metabolismo hepático del alcohol. De éstos la inducción de citocromo CYP2E1 da como resultado el incremento de acetaldehído, generación de especies reactivas de oxígeno, la peroxidación de lípidos, proteínas y daño al ADN lo que compromete la integridad celular¹⁷.

Adicionalmente, el paciente con ingesta crónica de alcohol presenta alteración de la microbiota intestinal, lo cual aumenta la permeabilidad intestinal a lipopolisacáridos (LPS) que estimulan y activan a las células de Kupffer, éstas sintetizan y liberan citoquinas proinflamatorias, generando activación de células estrelladas, incrementando el colágeno, lo que se traduce en fibrosis y cirrosis. Adicionalmente a los factores específicos del alcohol antes mencionados, la cirrosis per se es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC¹⁸.

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

La obesidad y el síndrome metabólico son las principales causas de hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); las cuales han contribuido al incremento de la incidencia de CHC en países occidentales¹⁹. Múltiples estudios han mostrado la asociación entre la presencia de diabetes y el riesgo de desarrollar CHC¹⁹⁻²². Estudios sobre HGNA y EHNA reportan resultados variables, presentando una incidencia de CHC de 0.3% para EHNA en cortes con seguimiento a 6 años y riesgo acumulado de mortalidad que va desde 0 a 3% con seguimiento a 20 años¹.

Estudios moleculares han mostrado que las altas concentraciones de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina encontrada en individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tienen un efecto hepatocarcinogénico²⁰. Esto ha cobrado importancia con el uso de medicamentos antidiabéticos; en diversos estudios se ha demostrado que el uso de metformina, un sensibilizador a la insulina, está relacionado con la disminución en la incidencia de HCC en pacientes diabéticos.

En la fisiopatología el stress oxidativo juega un rol importante, en primer lugar la resistencia periférica a la insulina produce aumento de los ácidos grasos libres, que al ser captados por el hepatocito aumentarán los niveles de triglicéridos en el citoplasma produciendo esteatosis²¹. La hiperinsulinemia y la hiperglucemia combinadas provocan la síntesis de lípidos de novo, éste incremento de los ácidos grasos libres en el hepatocito desencadena mecanismos de

stress oxidativo, que a su vez, llevará a activación de factores proinflamatorios y de necrosis celular, éstos hepatocitos apoptóticos son envueltos por la células de Kupffer, resultando en su activación.

La activación de las células estrelladas y liberación de factor de crecimiento transformante beta facilita la formación de fibrosis²². Se considera que la esteatohepatitis no alcohólica pudiera ser la etiología más frecuente de la cirrosis considerada como criptogénica en países industrializados^{5,19}. Existe evidencia documentada en revisiones sistemáticas publicadas que los pacientes con cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica, tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC a diferencia de la esteatosi simple o esteatohepatitis no alcohólica sin presencia de cirrosis^{20,24}.

En un estudio retrospectivo que incluyó 44 pacientes con cirrosis criptogénica, se observó una prevalencia significativa de diabetes y obesidad, lo que podría representarse como un mecanismo en el desarrollo de cirrosis criptogénica³.

Con respecto a esto, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)²³ de 2012, se observó un incremento en la prevalencia de Diabetes (9.2%) con respecto a lo reportado en 2000. Menores cambios se reportaron con respecto a hipertensión y la obesidad con una prevalencia del 31.5% y 46.3% respectivamente, sin embargo la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso se estimó en 73% para mujeres y 69.4% para hombres. Finalmente, la prevalencia de obesidad abdominal en hombres en el grupo de 60-69 años fue de 82.8% vs 64.5% en mujeres de entre 50-59 años.

Es importante considerar estos factores, ya que se estableció una clara correlación entre la obesidad y el desarrollo de diversos cánceres, entre ellos, el CHC, siendo este tumor un 4.5% más frecuente en hombres con IMC mayor de 35 y 1.7% más frecuente en mujeres con IMC mayor de 35 en comparación con sujetos con IMC normal³.

OTRAS CAUSAS DE CIRROSIS

La cirrosis per se, es el principal factor de riesgo para desarrollo de carcinoma hepatocelular. Las causas más frecuentes de cirrosis (VHB, VHC, OH y EHNA) y sus mecanismos hepatocarcinogénicos propuestos han sido desarrollados en los párrafos previos; a continuación se comenta evidencia existente con relación a otras causas menos frecuentes de cirrosis, así como otros factores de riesgo identificados para el desarrollo del CHC.

Cirrosis Biliar Primaria (CBP)

La incidencia de CHC en CBP se desconoce con exactitud, un meta análisis publicado recientemente por Liang y cols.²⁴, donde se incluyeron 16,300 pacientes con cirrosis biliar primaria procedentes de diversas partes del mundo, se encontró un aumento significativo en la incidencia de cáncer en general y casi 19 veces la incidencia del CHC en estos pacientes, cuando fue comparada con la población general.

Hemocromatosis hereditaria (HH)

La incidencia del CHC en estos pacientes se encuentra francamente incrementada, en presencia de cirrosis alcanza 3-4% por año; se ha postulado que el hierro libre intracellular promueve la formación de radicales libres, con daño directo al hepatocito, ADN, proteínas y lípidos. La necroinflamación crónica resultante condiciona transformación maligna con propiedades mutagénicas que perpetúan la peroxidación lipídica y transformación posterior a CHC²⁵.

Enfermedad de Wilson

La incidencia de CHC no ha sido bien establecida, se presenta sólo de manera ocasional y en presencia de cirrosis. La transformación maligna ha sido atribuida como resultado de estrés oxidativo, secundaria a la acumulación de cobre en el hígado¹¹.

Deficiencia de alfa1 atitripsina

Hay datos insuficientes en estudios que evalúen la incidencia de CHC¹.

Otros factores: aflatoxinas

Las aflatoxinas son carcinógenos producidos por especies de *Aspergillus* (*A. flavus* y

A. parasiticus) que infectan granos como maíz, cacahuate y soya cuando son almacenados en condiciones de humedad. África subsahariana y el oriente de Asia presentan una alta frecuencia de contaminación de estos alimentos por las aflatoxinas, sin embargo también existe una alta incidencia de infección por VHB. Se ha demostrado que las aflatoxinas tiene un efecto carcinógeno directo al generar una mutación en el gen supresor tumoral p53, involucrado en varios canceres^{1,7}. No existen estudios en México que evalúen la contribución de este factor en la generación del CHC.

CONCLUSIÓN

Existe evidencia del incremento en la incidencia del carcinoma Hepatocelular en nuestro país. Este incremento va directamente relacionado con las principales causas de cirrosis, siendo en México el alcohol y la hepatitis C las principales. Es posible que la esteatohepatitis no alcohólica se agregue como una causa importante de CHC en un futuro cercano en México. La incidencia por género del CHC en nuestro país parece ser similar (1:1), esto posiblemente relacionado a los principales factores de riesgo, entre ellos el VHC y EHNA.

Figura 1. Distribución Geográfica de infección por VHB a nivel mundial 2006

CDC 2008

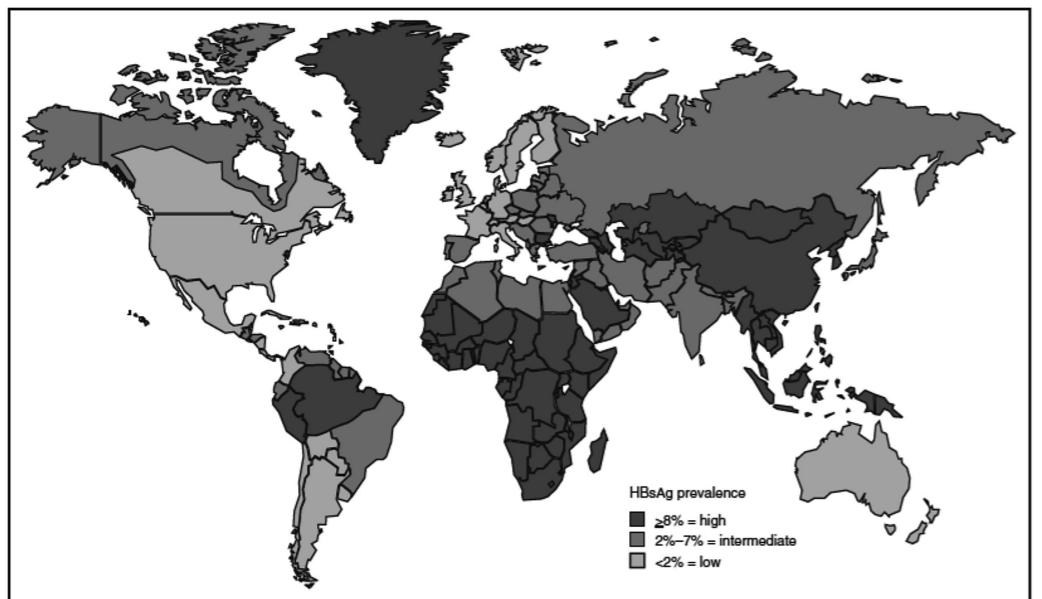


Tabla 1. Características epidemiológicas de series de casos de pacientes con Hepatocarcinoma en México

Autor	N	Periodo	Asociación con hepatopatía	Factores de Riesgo	Edad media	Relación de sexo (masc:fem)
Cortés-Espinoza et al.	73	1965-1990	55/73 (75%)	ND	65	2:1
Mongragón-Sánchez et al.	63	1985-1994	35/63	OH 51%, resto ND	56	1:1
Ladrón de Guevara et al	47	2004-2007	34/47	VHC 44.7%, DM 14.9%, OH 12.8%, resto ND	60.4	1:2
Romero-Sierra et al.	71	2005-2010	78.8%	VHC 41%, OH 32.14%, VHB 7.14%, HGNA 3.5%, ND 16%	65	1:1.1
Chevreuil Benítez et al	30	2009-2011	27/30 (90%)	VHC 53.3%, OH 13.3%, criptogénica 13.3%, OH + VHC 3.3%, HAI 3.3%, s. He 3.3%, CBP 3.3%, resto ND	63.8	1: 1.2
Ramos-Martínez et al	88	1963-1978	81/88 (92%)	OH 50%, VHB 14%, OH+VHB 8.6%, hemocromatosis 1.2%, ND 24.6%	64.1	3:1

CBP: Cirrosis Biliar Primaria, DM: diabetes Mellitus, HAI: hepatitis Autoinmune, HGNA: Hígado graso No alcohólico, OH: alcohol, ND: no disponible, VHB: virus de hepatitis B, VHC: virus de hepatitis C, S. He: sobrecarga de Hierro Modificada de Bibliografía 10

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sahil Mittal, Hashem B. El-Serag. Epidemiology of HCC: Consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(0): S2-S6
- Hashem B. El-Serag. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1264-1273
- Nordenstedt H, White D, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010; 42 Suppl 3:s206-14
- Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J, Reyes A, et al. Etiology of Liver Cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* 2004; 3(1): 30-33
- González-Huezo MS, Sánchez Ávila JF. Consenso Mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Méx.* 2014; 79(4):250-262
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, et al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000-2006. *Ann Hepatol* 2008; 7(3): 226-229
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004; 127(5 Suppl 1):S35-S50
- Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(1):64-70
- Do Young Kim Kwang-Hyub Han. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1:2-14
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(15):1521-31.
- Ni YH, Chang MH, Wang KJ, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004; 127(6):1733-8.
- Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011; 140:840-849.
- Sherman Morris. Epidemiology, Surveillance and Diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(1):3-16
- Lok AS, Seeff LB, Morgan RT, et al: Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
- Hashem B. El-Serag, Jennifer Kramer, Zhigang Duan, et al. Racial Differences in the Progression to Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in HCV-Infected Veterans. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1427-1435
- Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:599-612.
- Lieber CS: Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34:9-19.
- Altamirano J, Bataller R: Alcoholic liver disease:pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:491-501
- Matthew J. Armstrong, et al. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2014;59:1174-1197
- Vanessa J. Lavallard. Autophagy and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *BioMed Research International.* Volume 2014, Article ID 120179
- Önnerhag K, Nilsson PM, Lindgren S. Increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer during long-term follow-up of patients with biopsy-proven NAFLD. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(9):1111-8
- Gábor Firneisz. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age?. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 9072-9089
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Disponible en www.ensanut.insp.mx
- Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 1409-1417

25. Suzanne van Meer, Robert A de Man, Peter D Siersema, Karel J van Erpecum. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol* 2013; 19(40): 6744-6756
26. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47
27. Smith RA. Screening fundamentals. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:15-19
28. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1263-72.
29. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.

Evaluación diagnóstica de la fibrosis hepática: Invasiva versus no invasiva

Dr. Jorge Luis Poo Ramírez

Investigador Asociado. Unidad de Farmacología. Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Ciudad de México, D.F.

La fibrosis hepática es la consecuencia de una cicatrización excesiva y anormal del tejido hepático. El proceso de daño se inicia con la agresión a las células, por ejemplo los hepatocitos (una hepatitis) o las células biliares (una colangitis), que genera rotura o necrosis de las mismas, seguida de una respuesta inflamatoria que aporta una gran cantidad de mediadores moleculares. Muchos de esos mediadores permiten la reparación del daño, la regeneración celular, pero también el estímulo a las células de soporte, el conocido estroma conectivo. Precisamente allí, en ese complejo micro-mundo molecular se decide si el daño será reparado “ad integrum”, como ocurre generalmente en las hepatitis agudas, o permanecerá “activado”, como ocurre en las llamadas hepatopatías crónicas (como la alcohólica, la viral, la autoinmune o la metabólica).

Si bien que por largo tiempo se ha considerado la fibrosis hepática como una situación irreversible, hay numerosos casos, bien documentados de su regresión, lo cual ha estimulado la evaluación de múltiples métodos para medirla y opciones terapéuticas para acelerarla.

En fechas recientes, Rockey y colaboradores publicaron una extensa revisión sobre el carácter universal de la fibrosis, un fenómeno que afecta a prácticamente todos los órganos del ser humano.¹

La fibrosis hepática tiene diversas etapas y tradicionalmente se le ha cuantificado en grados, del 0 al 4, siendo este último el estado correspondiente a la cirrosis, una denominación histológica que significa que

las bandas de tejido cicatrizal se extienden de un espacio porta a otro, rodeando a los cordones de hepatocitos y dejándolos atrapados en una red rígida, que dificulta la comunicación celular y el flujo sanguíneo en la microcirculación hepática.

Las fibrosis grados 1 a 3, en general, permiten que la función hepática continúe, pero en la fibrosis grado 4, el pronóstico de vida se modifica significativamente y por ello conviene diagnosticarla.² Durante muchos años el método considerado como “estándar de oro” o incontrovertible ha sido la biopsia hepática. Dentro de las ventajas de la biopsia hepática destaca el hecho de que no sólo permite valorar la magnitud de la fibrosis, sino que también permite evaluar:

- a. El tipo de daño: Ya sea hepatocelular, ductal, vascular o mixto. La existencia o no de necrosis o de apoptosis o de degeneración celular (por ejemplo cuerpos hialinos de Mallory, esteatosis, etcétera).
- b. El componente inflamatorio. Ya sea debido a polimorfonucleares, a linfocitos, a células plasmáticas, a células de Kupffer o bien por células multinucleares, con reacción granulomatosa.
- c. La localización del daño: portal, periportal, medio-zonal o centro-lubulillar.
- d. La localización de la fibrosis: portal, sinusoidal, centrolobulillar o mixta.
- e. Infiltración de elementos anormales: ya sean células neoplásicas, agentes infecciosos (virus, bacterias, rickettsias, parásitos) o substancias anormales (amiloido, hierro, cobre u otros compuestos).

Por ello, la biopsia hepática sigue teniendo un gran valor en el estudio de las hepatopatías crónicas, más allá de la simple evaluación de la magnitud de la fibrosis. Sin embargo, cuando se requiere simplemente conocer el grado de fibrosis, la mayoría de los médicos especialistas pensamos en métodos no invasivos, ya que la biopsia hepática se asocia a miedo, dolor y diversas complicaciones, ampliamente descritas en la literatura, incluyendo la muerte³ y amplia variación en la evaluación por patólogos expertos.⁴ Afortunadamente existen numerosas opciones de métodos no invasivos, que han sido sujeto de un reciente análisis por la Asociaciones Europea y Latinoamericana para el Estudio del Hígado.⁵ En general, se considera que existen dos enfoques de medición de la fibrosis: (a) enfoque biológico (parámetros serológicos) y (b) enfoque físico, mediante la medición de la elasticidad o rigidez del tejido.

La sensibilidad y especificidad de cada método ha sido ampliamente estudiada, particularmente en pacientes con hepatitis crónica viral C. En los métodos serológicos destaca en particular el friobrotest, que expresa resultados en grados de F0 a F4, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 85%. De los métodos físicos, destaca la elastografía transitoria (Fibroscan) con una sensibilidad del 87% y especificidad del 91% para fibrosis grado 4 en hepatitis crónica viral C y del 79% y 76% para fibrosis grado 4, en esteato hepatitis no alcohólica.

De acuerdo a las guías europeas y latinoamericanas,⁵ la recomendación actual es combinar dos métodos no invasivos, por ejemplo el Fibrotest y el Fibroescan, los cuales ya están disponibles en nuestro país. En caso de discordancia deberá reflexionarse sobre las causas (inflamación aguda, ictericia, ascitis) y si, es necesario, repetir los estudios cuando se considere que la causa de la discordancia haya desaparecido o se haya controlado. Sin embargo, en caso de persistir la discordancia deberá optarse por una biopsia hepática como método definitivo de la magnitud de la fibrosis, si los resultados tendrán algún impacto en la decisión terapéutica.

Finalmente, diversas publicaciones han descrito el valor de la medición de la fibrosis como predictor del pronóstico de vida en pacientes con cirrosis (por ejemplo riesgo de hemorragia variceal o de carcinoma hepatocelular), particularmente de la elastografía. Por ello, en la práctica clínica continua, los clínicos tenemos el compromiso de medirla periódicamente, particularmente cuando introducimos alguna maniobra terapéutica ya que interesa conocer el impacto modificatorio sobre la sobrevida y las eventuales complicaciones esperadas en nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rockey DC, Darwin Bell P, Hill JA. Fibrosis—A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med* 2015;372:1138-49.
2. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:1670-81.
3. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2:165-73.
4. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-8.
5. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015 Jul;63(1):237-64.

Epidemiología del hígado graso no alcohólico

Dr. Nahum Méndez Sánchez

Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

DEFINICIÓN

El hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) se definió desde hace varios años como cúmulo de grasa en el hígado que excede el 5% del peso.¹ Sin embargo, para fines prácticos la mayoría de los estudios definen NAFLD utilizando otros indicadores de enfermedad tales como elevación de enzimas hepáticas o estudios de imagen (ultrasonido o tomografía computada) en pacientes en quienes se descarta hepatitis viral, autoinmune o causas congénitas y que tienen un consumo de alcohol de < 20 gr.

DIAGNÓSTICO

Estrictamente el diagnóstico es clínico-patológico con criterios bien definidos de daño hepático. Sin embargo, aunque la biopsia hepática es confirmatoria y determina el estadio de la enfermedad, está lejos de ser el método ideal ya que es invasiva y tiene errores de muestreo e interpretación, por lo que su uso para estudios epidemiológicos es limitado². Estas técnicas diagnósticas tienen limitaciones como baja sensibilidad (ultrasonido <30% y dependiente de operador³) por lo que se han propuesto otras técnicas no invasivas dentro de las que se incluyen tomografía computada e imagen por resonancia magnética con espectroscopía, las cuales han mostrado baja variabilidad entre mediciones (8.5%) y alto rendimiento diagnóstico con la desventaja de ser poco accesibles y tener un alto costo.^{4,5}

Por lo anterior, a pesar de su baja sensibilidad, el ultrasonido abdominal (USG) es

el método más utilizado para el diagnóstico de NAFLD, para lo cual se toman en consideración ciertas características: brillo del parénquima hepático, comparación con parénquima renal, paredes ecogénicas en vasos intrahepáticos, atenuación posterior de rayo y definición de paredes de la vesícula biliar. Cuando se utiliza el USG y se identifican los aspectos anteriores, se puede alcanzar un rendimiento diagnóstico hasta del 77% (IC95% 0.73-0.82)⁶. En esta entidad se deben eliminar otras causas de hepatopatía crónica y no siempre es fácil, ya que estos pacientes pueden presentar otras hepatopatías que pueden influir en el curso del padecimiento con progresión a fibrosis y cirrosis (tales como hepatitis viral, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, etc.).²

FACTORES DE RIESGO

A pesar de las dificultades diagnósticas y la presentación concomitante de otras hepatopatías, la prevalencia de NAFLD se ha incrementado en los últimos años alrededor del mundo. Este incremento ha sido paralelo a las modificaciones en el estilo de vida (sedentario), cambios en la dieta y aumento en la prevalencia del síndrome metabólico (SM).^{7,8} Varios reportes muestran que la presencia de desórdenes metabólicos se asocia al aumento en la prevalencia de NAFLD de manera significativa, incrementando el riesgo de un 10 a 80% en obesidad, de 35 a 90% en diabetes mellitus (DM), de 30 a 56% en hipertensión y de un 26 a 58% en dislipidemia.⁹ Cuando NAFLD se desarrolla en el contexto de SM, se considera primario, ya que se considera la manifestación hepática de este síndrome,

esta asociación la encontramos todavía con mayor frecuencia en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH).¹⁰ En general se ha estimado que el SM incrementa de 4 a 11 veces el riesgo de NAFLD y que además se asocia con menor regresión de la enfermedad.¹¹ Además del SM, se han identificado otros factores de riesgo asociados a NAFLD. Estos factores de riesgo incluyen: medicamentos, procedimientos quirúrgicos y nutrición parenteral. Cuando el desarrollo de la enfermedad es posterior a cualquiera de estos factores se considera que el NAFLD es secundario.¹⁰

PREVALENCIA, INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El conocimiento de los aspectos clínicos, bioquímicos y de imagen son determinantes para identificar las características epidemiológicas de la enfermedad y así poder desarrollar adecuadas estrategias terapéuticas y de prevención.

Las principales diferencias epidemiológicas de esta enfermedad las encontramos entre poblaciones de oriente y occidente, la prevalencia global reportada para oriente se encuentra alrededor de 10-20% y 20 a 30% para occidente, con diferencias en cuanto a poblaciones rurales o urbanas, asociación con obesidad, DM y peso.¹²

La prevalencia del NAFLD predomina en países occidentales, algunos reportes muestran que en donadores de hígado vivos la prevalencia se encuentra en 17.9% (Japón) y hasta 34% (Estados Unidos), es probable que la proporción sea menor en poblaciones de bajo riesgo.²

En general se estima que esta enfermedad afecta un tercio de la población en países desarrollados, y hasta 30% de la población de países en vías de desarrollo, y que de estos pacientes entre un 2.7-12.2% presentarán NASH.¹³ Estudios recientes, como los reportados en la revisión sistemática de Vernon et al en 2011¹⁴, reportaron la epidemiología e historia natural de NAFLD y NASH en población adulta en un periodo de 30 años, en este estudio se encontró una incidencia de hasta 29 casos por 100

000 habitantes en una población inglesa y una prevalencia de >30 a 51% en donadores para trasplante hepático norteamericanos y coreanos respectivamente determinada por biopsia hepática. Resultados diferentes se encontraron en reportes de autopsias de población india y griega con variaciones entre 16% y 31% respectivamente.

En Asia se ha estimado una prevalencia entre 5 y 30%, siendo Indonesia (30%), India (5-28%) y Japón (9-30%) los países con mayor prevalencia, esto coincide con la presentación de DM, obesidad y dislipidemia. Esto va en relación a la presentación de algunos aspectos del SM, ya que Indonesia presenta una prevalencia de hasta 52% DM2, 47% obesidad y 56% dislipidemia; India hasta 90% DM y 20% obesidad; y Japón presenta hasta 50% de DM, 80% obesidad y 58% dislipidemia.¹²

En lo que respecta al continente americano, se espera que la prevalencia de NAFLD continúe en aumento por la transición socioeconómica y demográfica que ha ocurrido en los últimos 20 años, especialmente en población americana. Algunos autores han determinado que la prevalencia estimada en Estados Unidos es muy amplia, abarcando de un 3 a 23% cuando se han utilizado enzimas hepáticas para su diagnóstico, otras publicaciones con métodos diagnósticos más específicos y sensibles con muestras de pacientes más pequeñas han determinado cifras hasta de un 19-46%.⁶ Lazo et al⁶ encontró por USG que la prevalencia ajustada a edad en Estados Unidos era de 21.4% (IC 95% 19.7-23.1) para esteatosis hepática, lo que corresponde a 32.5 millones de personas en ese país, de los cuales 90% tenían NAFLD y que la prevalencia ajustada por edad para estos era de 19% (IC95% 17.5-20.6) lo que corresponde a 28.8 millones de personas. Encontraron también que de estos sujetos la mayoría son México-Americanos con una prevalencia de hasta 41.4 (IC 95% 31.3-52.2) en hombres de 50 a 60 años. Aun cuando ajustaron la prevalencia de NAFLD a grupo étnico, edad, educación, DM e índice de masa corporal (IMC) se observó un aumento en los México-Americanos.

Se sabe que la población americana es compleja y que se integra por diversos grupos étnicos, aunque NAFLD afecta cualquiera de ellos, se ha demostrado que en la población hispana se presenta más que en afro-americanos o caucásicos. Nuestro grupo recientemente analizó la prevalencia de NAFLD en el continente americano, tomando en consideración que la obesidad es uno de los factores de riesgo más frecuentemente asociados a NAFLD. Asumiendo que el 80% de los pacientes obesos desarrolla NAFLD, calculamos su prevalencia en diferentes países de América Latina (Figura 1). De acuerdo a éste cálculo, México tiene una prevalencia de NAFLD del 26%. Interesantemente, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha incrementado de manera considerable en nuestro país, especialmente en mujeres, por lo que es de esperarse que el número de personas con NAFLD, aquellas mayores de 20 años con obesidad representen alrededor de 17 millones.

Por otro lado, existen reportes donde los latinos presentan una frecuencia de hasta 63% de NAFLD comparado con 52% en negros no latinos, determinado por biopsia. Llama la atención que no solo son la población con mayor prevalencia, los hispanos presentan esta enfermedad a edades más tempranas, presentan mayor sedentarismo, mayor ingesta de carbohidratos y presentan más acantosis nigricans comparado con blancos no latinos. Además, estos pacientes presentan menos ingresos y menos hipertensión arterial, comparado con los blancos no latinos, lo que puede ser un reflejo de tendencias étnicas similares a la población adulta de Estados Unidos. En el estudio histopatológico de estos pacientes llama la atención que presentan más inflamación pero menos fibrosis significativa probablemente por la temprana edad de presentación.¹⁵ Los datos anteriores sugieren diferencias genéticas entre razas por lo que algunos polimorfismos relacionados al metabolismo de lípidos, regulación de citosinas, mediadores de fibrosis y estrés oxidativo se han estudiado.

Dentro de los polimorfismos más estudiados el PNPLA3 (rs738409 C/G), es un po-

limorfismo de nucleótido, único el cual codifica la variante I148M, el cual es un fuerte determinante del contenido graso en el hígado independientemente del IMC o dislipidemia. Este polimorfismo predice la extensión de la fibrosis en NAFLD y, cuando se presenta la variante I148 la enfermedad tiende a ser más severa.¹⁶ Otros polimorfismos estudiados incluyen la ligasa de glutamato-cisteína (GCLC) con la variante 129 C/T, la cual interfiere con la formación de glutation y la proteína transformadora de triglicéridos microsomal (MTP) con el polimorfismo 493 G/T encontrada en población brasileña, la cual es responsable de transferir los triglicéridos a apolipoproteína B; estos dos polimorfismos pueden tener un efecto aditivo en la progresión de NAFLD.¹⁴ Otros autores han estudiado la agregación familiar estimando el factor de herencia del hígado graso; éste es significativamente más frecuente en hermanos (59%) y padres (78%) de niños con NAFLD.¹⁷ Por lo anterior, los miembros de las mismas familias de niños con NAFLD se deben considerar de alto riesgo para la enfermedad. En México, en poblaciones asintomáticas, se ha encontrado una prevalencia de hasta el 17% mediante diagnóstico por USG. Otros países de Latinoamérica como Brasil y Chile han mostrado mayor prevalencia, alcanzando hasta 40% y 23% respectivamente.^{13,18}

Es importante diferenciar aquellas poblaciones más susceptibles a presentar NAFLD ya sea por factores ambientales o genéticos, de tal forma que podamos identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo, por lo anterior en la tabla 1 resumimos la prevalencia de diferentes áreas geográficas.

En cuanto a la evolución y mortalidad de NAFLD existe información contradictoria en la literatura y poco concluyente. Sabemos con NAFLD progresa lentamente a NASH, cirrosis o CHC a lo largo de años o décadas, sabemos también que pacientes con FL tiene un pronóstico benigno en general, siendo la incidencia de cirrosis en estos pacientes alrededor del 1% en 17 años aproximadamente sin diferencias en mortalidad respecto a la población general; por otro lado pacientes con NASH tienen

peor pronóstico y hasta un 26% puede progresar a cirrosis en un periodo de 10 años aproximadamente con mayor asociación a mortalidad relacionada a causas hepáticas. Dentro de las causas de muerte relacionadas a NAFLD se encuentran las cardiovasculares y cáncer, por lo que en la actualidad se considera un predictor independiente de mortalidad y enfermedad cardiovascular.^{8,19,20}

En conclusión la prevalencia de NAFLD es alta en países occidentales, así como en países emergentes como México. Por lo anterior, se considera que el NAFLD es la hepatopatía crónica más frecuente y se podría decir que la susceptibilidad de la población mexicana al desarrollo de NAFLD está relacionada con factores genéticos (PNPLA3) y ambientales (obesidad).

Tabla 1.- Prevalencia de NAFLD en diferentes países*

Región	Prevalencia
Asia	
Singapur	5%
Malasia	17%
Corea del Sur	18%
China	5-24%
India	5-28%
Japón	9-30%
Europa	
Italia	25-36%
Alemania	30.4%
Grecia	31%
Rumania	20%
España	25.8%
Reino Unido	46.2%
América	
Estados Unidos	19-46%
México	17%
Brasil	40%
Chile	23%
Epidemiología del hígado graso no alcohólico	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology. May 2003;37(5):1202-1219.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Seminars in liver disease. Nov 2008;28(4):339-350.
- Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. AJR. American journal of roentgenology. Dec 2007;189(6):W320-323.
- Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. Feb 2005;288(2):E462-468.

5. Roldan-Valadez E1, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Ríos C, Méndez-Sánchez N. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry. *J Hepatol* 2010;53:732-7.
6. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American journal of epidemiology*. Jul 1 2013;178(1):38-45.
7. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. Nov 2002;123(5):1705-1725.
8. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. Jun 2013;10(6):330-344.
9. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World journal of gastroenterology : WJG*. Jun 14 2013;19(22):3375-3384.
10. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in liver disease*. Feb 2007;11(1):1-16, vii.
11. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine*. Nov 15 2005;143(10):722-728.
12. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. Nov 2013;10(11):686-690.
13. López-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Annals of hepatology*. Mar-Apr 2014;13(2):166-178.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Aug 2011;34(3):274-285.
15. Bambha K, Belt P, Abraham M, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. Mar 2012;55(3):769-780.
16. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. May 2009;136(5):1585-1592.
17. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, Ostos ME, Esquivel MU. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Revista de gastroenterología de Mexico*. Oct-Dec 2006;71(4):453-459.
18. Chiloiro M, Caruso MG, Cisternino AM, et al. Ultrasound evaluation and correlates of fatty liver disease: a population study in a Mediterranean area. *Metabolic syndrome and related disorders*. Oct 2013;11(5):349-358.
19. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology*. Mar 2013;58(3):593-608.
20. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology*. 2009;8 Suppl 1:S4-8.

Abordaje diagnóstico de enfermedad hepática por depósito de grasa

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Presidente del Colegio de Medicina Interna de México, A.C. México, D.F.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define como una entidad clínico-patológica que engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, que se producen en ausencia de un consumo crónico de alcohol, en el que se incluyen la esteatosis simple, la esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis denominada esteatohepatitis, y finalmente la cirrosis. Actualmente se considera que la EHGNA es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, que se puede definir como la agrupación de diferentes factores de riesgo vascular y metabólico como la obesidad visceral, la hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina, la dislipemia y la hipertensión arterial. Debido a la creciente incidencia del síndrome metabólico en los países desarrollados, la EHGNA está emergiendo como una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en nuestro medio. En los últimos años se han producido importantes avances científicos en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patogenia de esta enfermedad crónica del hígado, así como en el diagnóstico no invasivo y en el tratamiento farmacológico de la EHGNA.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad frecuente en nuestra práctica diaria y cada día es más tenida en cuenta, sobre todo por ser considerada la primera causa de hepatopatía crónica en el mundo occidental y por ser la elevación de las aminotransferasas el principal motivo de consulta en hepatología. En sentido general, se conoce que afecta del 10% al 24% de la población mundial, pudiendo llegar hasta el 90% entre pacientes obesos.¹ La

magnitud del HGNA es tal que, por ejemplo, afecta a 70 millones de estadounidenses.² Se plantea, además, que es el componente hepático del síndrome de insulinorresistencia o síndrome metabólico,³ condición que incluye un grupo de anomalías clínicas relacionadas y ocurre más comúnmente en sujetos con insulinorresistencia e hiperinsulinemia compensatoria, asociadas a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, con evolución continua y progresiva, que confiere al paciente una alta predisposición a desarrollar pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

En las últimas dos décadas ha ido quedando cada vez más claro que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA, o NAFLD por sus siglas en inglés) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH por sus siglas en inglés) son actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática en los países de occidente.

Estas condiciones son consideradas como riesgo metabólico y alto riesgo aterosclerótico, caracterizado por la asociación a enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares,⁴ con una alta morbilidad y mortalidad secundaria. Desde el punto de vista anatómo-patológico el HGNA reúne un espectro de afecciones que van desde una esteatosis simple a la esteatohepatitis y la cirrosis.

Existen numerosas entidades que pueden conducir a una esteatosis, entre las que encontramos alteraciones metabólicas como la lipodistrofia y la abetalipoproteinemia; causas nutricionales como la pérdida rápida de peso, el bypass yeyunoileal y la nutrición

parenteral; y causas inducidas por fármacos entre los que encontramos como más frecuentes a los glucocorticoïdes, el metotrexato, la amiodarona, los estrógenos sintéticos, el tamoxifeno, el diltiazem y los antirretrovirales ampliamente activos. La esteatosis también se presenta en asociación con la hepatitis C, particularmente en el genotipo 3, y tiene una prevalencia elevada entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, asociado usualmente a la insulinorresistencia.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la prevalencia de la EHGNA en la población general no se conoce con exactitud, fundamentalmente debido a que no se dispone de marcadores diagnósticos no invasivos que sean sensibles y específicos de esta enfermedad hepática, los datos provenientes de estudios poblacionales estiman su prevalencia entre un 20-30% de la población en los países occidentales y un 15% en los países asiáticos.⁵

La prevalencia de HGNA se ha duplicado en los últimos 20 años, al tanto que la de otras enfermedades hepáticas crónicas se ha mantenido estable o inclusive ha disminuido. La información más reciente confirma que HGNA y EHNA tienen la misma importancia en Medio Oriente, Lejano Oriente, África, el Caribe y América Latina.⁶

La información disponible sobre la incidencia de la EHGNA es escasa, aunque en un estudio longitudinal prospectivo realizado en una población italiana se comprobó que la incidencia de hígado graso era de 18,5 casos por 1.000 personas y año⁷. Referente a la esteatohepatitis, los datos sobre la prevalencia/incidencia son muy variables y de difícil interpretación, ya que el diagnóstico de certeza sólo se puede realizar por biopsia hepática, estimándose su prevalencia en un 2-3% de la población general⁸.

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la EHGNA, tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), con cifras del 15% y del 3%,

respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas, llegando hasta el 85% y el 40%, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida⁴. Un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC⁹. La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda entidad que se asocia con mayor frecuencia con la EHGNA, alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 70% en la población diabética. La dislipidemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia o bajas concentraciones séricas de colesterol HDL, es otra alteración metabólica que se observa en la mayoría de los casos de EHGNA. Un aspecto relevante es que, incluso en ausencia de obesidad y de diabetes, los pacientes con EHGNA tienen una elevada prevalencia/incidencia de síndrome metabólico, hasta el punto que algunos autores sugieren que la EHGNA no es una consecuencia sino más bien un desencadenante del mismo¹⁰. Algunos datos epidemiológicos indican que la prevalencia de la EHGNA en los Estados Unidos es mayor en la población hispana que en la caucásica y en la afroamericana¹¹. Este hecho, unido a la observación de que mutaciones puntuales (polimorfismos) de determinados genes, como el de la adiponutrina¹² o de la apolipoproteína C3¹³, aumentan el riesgo de EHGNA, sugiere que existen factores genéticos que predisponen a padecer esta enfermedad hepática.

Tradicionalmente se ha considerado que la EHGNA es más frecuente en mujeres, pero estudios recientes indican que la esteatohepatitis concretamente es más prevalente en hombres¹⁴. Tanto la prevalencia como la intensidad de la EHGNA aumentan con la edad. Así, los casos de esteatohepatitis con fibrosis avanzada y cirrosis son raros en adultos jóvenes, mientras que son más frecuentes entre la 6^a y 8^a décadas de la vida.⁹ No obstante, la EHGNA no sólo afecta a los adultos sino también a los niños. Distintos estudios epidemiológicos han encontrado signos ecográficos y analíticos de EHGNA en el 3% de la población pediátrica general, llegando al 53% en los niños obesos. El incremento que se está produciendo en la

prevalencia de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, tanto en la población adulta como en la infantil de los países desarrollados, hace prever un notable incremento en la prevalencia de la EHGNA en un futuro próximo. En la tabla 1 se exponen las entidades, trastornos fisiopatológicos y otros factores que se han asociado epidemiológicamente con la EHGNA.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITOS GRASOS

Entre los postulados iniciales se contaba con la teoría de los “dos golpes o impactos”. El primer golpe es provocado por la acumulación de los triglicéridos hepáticos. Esto puede producirse por un aumento en la síntesis hepática de los mismos, un aumento en el transporte, una disminución

Tabla 1. Factores relacionados epidemiológicamente con la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Trastornos metabólicos
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Diabetes mellitus tipo 2 • Dislipemia • Síndrome metabólico • Hipotiroidismo • Hipopituitarismo
Fármacos
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona, corticoides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, diltiazem, metotrexate, antiinflamatorios
Procedimientos quirúrgicos
<ul style="list-style-type: none"> • Resección extensa del intestino delgado • Gastoplastia por obesidad mórbida
Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de apnea obstructiva del sueño • Síndrome del ovario poliquístico • Síndrome del aceite tóxico • Enfermedades metabólicas hereditarias

en la salida (disminución de síntesis de VLDL) y/o una disminución de la oxidación lipídica. Existe un estudio planteando que en el HGNA el 60% del contenido de los triglicéridos deriva del tejido adiposo, el 26% de la lipólisis de novo y el 15% de la dieta.¹⁵

Esto contrasta con lo que sucede en los individuos sanos, en los que la lipólisis de novo aporta menos del 5% en la formación de los triglicéridos. Por otra parte, tenemos el llamado “segundo golpe”, es decir, el daño inducido por las citoquinas inflamatorias o adipocinas, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, lo que lleva a la esteatohepatitis y/o fibrosis. Dentro de este grupo grande de citoquinas tenemos la vía de señales IκK-β/NF-κB. La sobreex-

presión de esta vía se asocia con elevación de citoquinas hepáticas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleukina-6 (IL-6), la interleukina 1-beta (IL-1β) y conlleva una activación de las células de Kupffer.

El papel crucial de las citoquinas hepáticas en la progresión de la esteatosis a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se apoya en una serie de estudios en los que se replicaron los efectos histológicos asociados a las mismas.

Dentro del grupo de sustancias que producen el daño hepático mencionamos a las adipocinas, es decir, las hormonas

producidas por el tejido adiposo, como la leptina y la adiponectina entre las mejores descritas. La leptina es una hormona de 16 kDa producida principalmente por los adipocitos maduros. Entre sus acciones se incluye la regulación de la energía, procedente de los alimentos de nuestro cuerpo. Niveles elevados de leptina se observan en pacientes obesos y en aquellos con HGNA, a los que comúnmente se los considera leptina-resistentes. Toda esta información, proveniente de modelos de animales, sugiere que la leptina podría tener un papel importante en la patogénesis del HGNA. En contraste, los niveles de adiponectina son inversamente proporcionales al contenido de grasa corporal total y están disminuidos en los pacientes con HGNA. Dicha hormona es antiinflamatoria y tanto incrementa la sensibilidad de la insulina como ejerce su influencia en la disminución del tamaño del hígado. La adiponectina antagoniza los efectos del TNF- α , el que a su vez suprime la producción de adiponectina.

Otros factores derivados del tejido adiposo que son encontrados en exceso en el HGNA, además de los ya mencionados, son el angiotensinógeno y la resistina que antagonizan los efectos lipogénicos de la insulina, pero su papel preciso en la patogenia del HGNA aún debe ser dilucidado. Por otro lado, se encuentran los ácidos grasos libres (AGL) cuyo papel se ha reconocido de forma creciente.

Éstos promueven un daño hepático directo. Participan en la β -oxidación o son esterificados con el glicerol para formar triglicéridos, los que luego se acumulan en el hígado. A la luz de la evidencia actual, se afirma que los AGL pueden causar toxicidad directamente por el incremento del estrés oxidativo y por la activación de las vías inflamatorias, mediante la inducción de algunos citocromos p-450 y de lipoxigenasas microsómicas que producen especies radicales de oxígeno (ERO), en el contexto de un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial que puede resultar en un incremento de las ya mencionadas especies reactivas de oxígeno.¹⁶

Sin embargo, parece ser que la acumulación de los triglicéridos hepáticos, lejos de lo que se presume, podría ser un mecanismo protector que previene el efecto tóxico de los AGL no esterificados.

Adicionalmente, se ha propuesto un nuevo componente en la génesis de este fenómeno: el llamado “tercer golpe”, que es la inadecuada proliferación hepatocitaria.

En el hígado sano la muerte celular estimula la replicación de los hepatocitos maduros que reemplazan las células muertas y reconstituyen la función del tejido normal. Sin embargo, el estrés oxidativo, característica central en la patogenia del HGNA, inhibe la replicación de los hepatocitos maduros llevando a una expansión de la población de células progenitoras hepáticas. Estas células pueden diferenciarse tanto en células ovales como en células intermedias, semejantes a los hepatocitos, que están fuertemente correlacionadas con el estado de fibrosis.

En el daño mantenido, el desarrollo de fibrosis/cirrosis es dependiente de la eficacia de los hepatocitos en regenerarse. Por lo tanto, la muerte celular con una proliferación alterada de los hepatocitos progenitores representa el mencionado “tercer golpe”.¹⁷ El papel del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la EHNA se encuentra bien establecido, y su relación con el avance de la enfermedad es directamente proporcional. La β -oxidación dentro del hígado se efectúa en la mitocondria, pero en el contexto del HGNA, este proceso se acelera debido al incremento de los ácidos grasos (sustratos), lo que genera un aumento de las especies reactivas de oxígeno que inducen el estrés oxidativo, llevando a la activación de las vías inflamatorias y también al daño mitocondrial.¹⁸

Otros mecanismos implicados en la patogenia de la EHNA incluyen al estrés del retículo endoplásmico, la endotoxemia derivada del intestino y los glucocorticoides¹⁹. El estrés del retículo endoplásmico se produce por otros estreses biológicos como la hiperinsulinemia y la hiperlipemia, llevando a la activación de varias vías que, a

su vez, llevan a la insulinorresistencia, la inflamación, la apoptosis y la disfunción mitocondrial.²⁰ La endotoxemia se produce por un sobre crecimiento bacteriano y aumento de la permeabilidad del intestino delgado. Éste, a su vez, lleva a la producción de etanol y a la liberación de lipopolisacáridos, los que activan la producción de TNF- α por las células de Kupffer, induciendo la inflamación hepática.²¹

Los glucocorticoides de origen exógeno y endógeno son fuentes bien reconocidas de HGNA. Los pacientes con síndrome de Cushing, que tienen niveles altos de glucocorticoides, desarrollan un fenotipo metabólico característico de obesidad central. El mecanismo por el cual esto promueve la acumulación de grasa hepática incluye la inhibición de la β -oxidación y la promoción de la lipólisis de novo del hígado. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HGNA tienen niveles normales de cortisol en plasma, lo que sugiere que los mecanismos específicos a nivel tisular son los que dirigen tal disfunción metabólica.

Estos hallazgos llevaron a un creciente interés en dos vías enzimáticas que juegan un papel clave en el metabolismo local de los glucocorticoides y la consecuente disponibilidad de éstos para unirse y activar el receptor de glucocorticoides: la 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) y las enzimas reductasas del anillo A (5 α -y 5 β). La primera de ellas convierte la cortisona inactiva en cortisol activo. Su inhibición disminuye el peso corporal y el perfil lipídico, y mejora la tolerancia a la glucosa. La segunda vía, por su parte, es la responsable del metabolismo del cortisol, inactivándolo a tetrahidrometabolitos. En modelos animales en los que se ha inhibido la actividad de dichas enzimas se ha desarrollado insulinorresistencia e hígado graso, por lo que se convierten en potenciales sitios de intervención terapéutica para prevenir el desarrollo y la progresión del HGNA.⁷

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITOS GRASOS

El diagnóstico de HGNA puede ser sospe-

chado en presencia de algunas entidades como la diabetes, la obesidad, la apnea obstructiva del sueño, o de cualquiera de las condiciones citadas al inicio de este artículo que se consideran causas del depósito graso hepático.²²

Generalmente, el HGNA suele ser asintomático, pero los pacientes consultan en algunas ocasiones, por dolor o molestia, en el hipocondrio derecho. La hepatomegalia es un signo frecuente al examen físico y los signos de hepatopatía crónica son poco frecuentes a menos que se haya instaurado una cirrosis. En un estudio se reportó que la hipertrofia dorso-cervical era el parámetro más frecuente, asociado a esteatohepatitis.²³

PRUEBAS DE LABORATORIO

Hasta el 80% de los pacientes con EHGNA tienen las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, independientemente de si se trata de una esteatosis simple o una esteatohepatitis, excepto en aquellos pacientes con una cirrosis establecida. Éstos pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina así como un descenso de la albúmina, del tiempo de protrombina y de las plaquetas.

Otro elemento a considerar es el hallazgo casual de una elevación de aminotransferasas, que puede ayudar al diagnóstico. Sin embargo, dos tercios de los pacientes afectados tienen aminotransferasas normales, pudiendo ocurrir que no exista correspondencia con el estadio de la enfermedad. Por ejemplo, se ha encontrado que pacientes con la mayor progresión pueden tener valores de laboratorio normales. Se ha observado que la fosfatasa alcalina puede estar ligeramente elevada y que la gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) se eleva y puede ser un marcador de mayor mortalidad.²⁴

Por el contrario, es común encontrar alteraciones bioquímicas que se relacionan con las comorbilidades que se asocian con la EHGNA, particularmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, es frecuente la alteración de los lípidos séricos,

especialmente la hipertrigliceridemia y el descenso de los valores de colesterol HDL, así como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La ferritina sérica en ocasiones está elevada en los pacientes con EHGNA, por lo que en estos casos se debe analizar la saturación de transferrina y, si está anormalmente aumentada, realizar el genotípido del gen de la hemocromatosis hereditaria. Dado que la EHGNA puede coexistir con otras enfermedades crónicas del hígado, es imprescindible descartarlas mediante determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas que incluyan marcadores víricos, autoanticuerpos, cupremia, cuapruria y ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, hormonas tiroideas y anticuerpos antien domisio o antitransglutaminasa. También debe descartarse de manera cuidadosa el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos.

PRUEBAS DE IMAGEN

Tanto la ecografía como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son técnicas que permiten observar con facilidad la existencia de un depósito aumentado de grasa en el hígado. Sin embargo, estas pruebas de imagen no permiten diferenciar la esteatosis simple de la esteatohepatitis con o sin fibrosis. De entre ellas, la ecografía es la técnica más asequible y económica y, por tanto, sería la técnica a utilizar en primer lugar. Aunque el depósito de grasa en el hígado suele ser difuso, en ocasiones la esteatosis puede ser focal y dar falsas imágenes sugestivas de lesiones nodulares.²²

Otra herramienta diseñada para predecir la presencia de hígado graso por ultrasonido es el índice de hígado graso (FLI), herramienta utilizada en la población general. Este índice utiliza cuatro variables que son el índice de masa corporal, la circunferencia de la cadera, el nivel de GGT y el nivel de triglicéridos séricos. Tiene una precisión de 0,84 para la detección del hígado graso y ha sido utilizado por algunos grupos en estudios poblacionales.²⁵

En estos casos, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden

ser de utilidad. En fases avanzadas de la enfermedad, las pruebas de imagen también pueden mostrar cambios sugestivos de cirrosis o signos de hipertensión portal. Existen nuevas pruebas de imagen como la espectroscopia protónica por resonancia magnética y la elastografía transitoria que parecen muy prometedoras para la valoración de la esteatosis y de la fibrosis, respectivamente, pero aún necesitan ser validadas mediante estudios clínicos en grandes poblaciones de pacientes antes de su implementación en la práctica clínica.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La biopsia hepática se considera la única prueba disponible para conocer el grado de afección en pacientes con sospecha de HGNA y es la prueba de oro para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad. Como es sabido, desde la década de los 80 Ludwig y col describieron que los daños histológicos observados eran similares a los de la hepatopatía alcohólica, yendo de una simple esteatosis a la cirrosis y pasando por la EHNA.

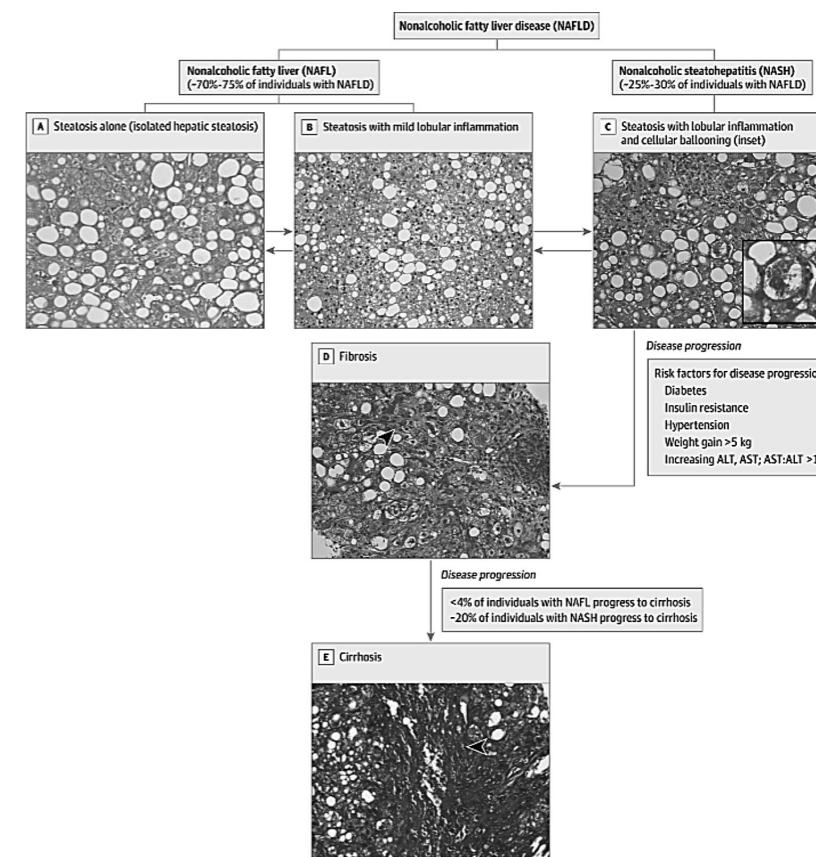
De esta manera, la utilidad de la biopsia hepática radica en la posibilidad de evaluar el grado de inflamación y la severidad de la fibrosis.^{26,27} Conceptualmente, se considera degeneración grasa a una infiltración grasa de más del 5% de los hepatocitos, hígado graso a una infiltración grasa que supera el 50% de los hepatocitos y EHNA al hallazgo de infiltrado inflamatorio y balonamiento de las células hepáticas.²²

Al microscopio de luz blanca se puede distinguir la presencia de gotas de grasa en el citoplasma de la célula hepática, término conocido como "esteatosis", que puede ser macro y microvesicular. Según Brunt y col, la esteatosis puede ser evaluada como ligera si afecta menos del 33% de los hepatocitos, moderada entre un 33% y 66%, y severa por encima de un 66%.²⁸ El infiltrado inflamatorio mencionado suele ser mixto, es decir, formado por neutrófilos, granulocitos y linfocitos. Las alteraciones se presentan fundamentalmente hacia la zona perivenular (zona 3), aunque puede existir daño en la zona portal o periportal.

Es posible encontrar, además, anomalías mitocondriales, pero son raras en esta entidad. Otro aspecto a tener en cuenta es que el daño histológico disminuye en los estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis hepática), por lo que muchas de las cirrosis sin causa aparente, en pacientes obesos, diabéticos o con síndrome metabólico, se deben al HGNA.

JAMA. 2015;313(22):2263-2273.³⁸

En un estudio multicéntrico con 733 pacientes diagnosticados histológicamente de EHGNA, Angulo et al.²⁹ han demostrado que el índice denominado "NAFLD fibrosis score", que incluye 6 variables (edad, IMC, GOT/GPT, hiperglucemia, plaquetas y albúmina), puede predecir con bastante fi-



bilidad la presencia de fibrosis avanzada (estadios 3 y 4). En un estudio prospectivo realizado por Guha et al.³⁰ en una población de 196 pacientes con EHGNA, se determinó el valor predictivo de fibrosis del índice denominado ELF, que incluye 3 marcadores directos de fibrosis como el inhibidor tipo I de las metaloproteinasas, el ácido hialurónico y el procolágeno tipo III. Los autores encontraron que el índice ELF mostraba una excelente eficacia (área bajo la curva ROC (AROC) de 0,90) para el diagnóstico de fibrosis intensa (estadios 3-4), una buena eficacia (AROC: 0,82) para el diagnóstico de fibrosis moderada (estadios 1-2) y aceptable (AROC: 0,76)

para la ausencia de fibrosis. Los autores observaron que la eficacia del índice ELF mejoraba significativamente cuando se utilizaba conjuntamente con el índice NAFLD fibrosis score, demostrando además que el índice ELF, sólo o combinado con el NAFLD fibrosis score, podría disminuir un 82% y un 88%, respectivamente, la necesidad de biopsias hepáticas. Harrison et al.³¹ han evaluado la eficacia del índice BARD, que se basa en la suma de 3 variables predefinidas: IMC mayor o igual a 28 (1 punto), GOT/GPT mayor o igual a 0,8 (2 puntos) y diabetes o índice HOMA mayor de 6,2 (1 punto), en el diagnóstico no invasivo de fibrosis avanzada en una población de 827

pacientes con EHNA. Estos autores comprobaron que una puntuación mayor de 2 del índice BARD mostraba una buena eficacia (AROC: 0,81) para el diagnóstico de fibrosis avanzada (estadios 3-4), con un valor predictivo positivo del 43% y negativo del 96%. También se ha comunicado que Fibrotest, un algoritmo matemático basado en una combinación de parámetros bioquímicos, se ha mostrado eficaz como predictor de fibrosis avanzada en pacientes con EHNA³².

Aunque los distintos paneles de marcadores séricos de fibrosis presentan resultados prometedores para la evaluación no invasiva del estadio fibrótico en la EHNA, aún se necesitan más estudios de validación por autores independientes antes de recomendar su uso de rutina en la práctica clínica. Hasta entonces, parece razonable limitar la indicación de la biopsia hepática a aquellos pacientes con sospecha clínica de EHNA que presenten al menos 2 de los factores riesgo de fibrosis que se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo de fibrosis en la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Edad > 45 años
Índice de masa corporal > 30 kg/m ²
GPT > 2 veces su valor normal
GOT/GPT > 1
Hipertrigliceridemia
Presencia de comorbilidades:
• Diabetes mellitus tipo 2
• Síndrome metabólico
• Síndrome de apnea del sueño

Además, existen varios exámenes no invasivos que se han utilizado tanto para el diagnóstico como para la estadificación de la fibrosis en el HGNA. Entre los primeros se cuentan el ultrasonido con ecorresaltadores, el NASH test y la citoqueratina. Dentro del segundo grupo tenemos el ELF test, el FibroMeter,³³ el score de fibrosis del HGNA, el Fibrotest,³⁴ el FIB-4,³⁵ el APRI,³⁶ la relación AST/ALT y el score BARD.³⁷ Todos estos scores han sido utilizados para reconocer cuáles son los pacientes con mayor riesgo de desarrollar fibrosis para indicarles la biopsia hepática, pero en ningún momento la sustituyen en el diagnóstico.

CONCLUSIONES

Entre 75 millones y 100 millones de personas en los Estados Unidos tienen HGNA y su potencial morbilidad se extiende más allá del hígado. Es importante que los médicos internistas, endocrinólogos, y otros especialistas tenga el alcance y el efecto

a largo plazo de la enfermedad. La identificación temprana de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica puede ayudar a mejorar los resultados del paciente a través de una adecuada intervención de tratamiento, incluyendo el trasplante para aquellos con cirrosis descompensada.³⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Bravenboer B, Stehouwer CD. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:204-205.
- Masterjohn C, Bruno RS. Therapeutic potential of green tea in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2012;70:41-56.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:205-206.
- Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine* 2011;40:332-343.
- Wilfred de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48:S104-12.
- LaBrecque, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. *Guías de la WGO*. 2012: 1-31.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce L, Tiribelli C et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study. *Hepatology* 2007;46:1387-91.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679-89.
- Salamone F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic trigger of the metabolic syndrome. *J Hepatol* 2010;53:1146-7.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemidis A, Cox D, Pennacchio LA et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5.
- Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-9.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-1351.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Schiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010;103:71-83.
- Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, Sanisoglu SY, Erdil A, Ates Y, Aslan M, Musabak U, Erbil MK, Karaeren N, Dagalp K. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:850-855.
- Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207-210.
- Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J Clin Invest* 2002;110:1383-1388.
- Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003;38:681-687.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525-540.

23. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sergeant CC, Contos MJ, Schiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Sanyal AJ. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology* 2007;46:1091-1100.
24. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403-1411.
25. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
26. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286-5296.
27. Cobbold JFL, Patel D, Taylor-Robinson SD. Assessment of inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by imagingbased techniques. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1281-1292.
28. Brunt EM, Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci* 2005;10:1475-1484.
29. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
30. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
31. Harrison SM, Oliver D, Arnold HLM, Gogia SM, Neuschwander-Tetri BAM. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-7.
32. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
33. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konaté A, Gallois Y, Ternisien C, Chevallier A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381.
34. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrec D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Metaanalyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
35. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-1269.
36. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
37. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
38. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-2273.

Tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia, Pachuca, Hgo.

El daño hepático por depósito de grasa se asoció durante mucho tiempo al consumo crónico de alcohol, sin embargo desde hace muchos años se empezó a observar que había un grupo creciente de pacientes, particularmente del sexo femenino, que tenían lesiones prácticamente idénticas a las observadas en la esteatohepatitis alcohólica y que inexplicablemente negaban el consumo de alcohol; fue hasta la década de los 80' que Ludwin confirmó que ésta era una entidad diferente no relacionada con el consumo de alcohol y la denominó HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)¹ y desde entonces, en todo el mundo se ha observado un número creciente de casos que alcanza hoy proporciones ya epidémicas; de manera significativa la mayoría de estos enfermos tienen además, el llamado Síndrome Metabólico (SM), por lo que se acepta ya que esta enfermedad es la expresión a nivel hepático de este Síndrome.

El espectro clínico del HGNA puede ir de la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que es una condición más avanzada y que tiene, entre otros, el inconveniente de que puede evolucionar a la cirrosis hepática (CH) y de ahí al hepatocarcinoma (HCa); ahí es donde radica la importancia de una detección oportuna de los casos para limitar la progresión de la enfermedad y revertir en la medida de lo posible el daño ya instalado con un tratamiento eficaz y específico.

De acuerdo a diferentes autores, entre el 50 y el 70% de los pacientes con HGNA permanecerán el resto de su vida solo con esteatosis y, en tal caso, el curso de la enfermedad es benigno; de aquellos que

evolucionan a EHNA, casi un 30% pueden desarrollar CH y de entre estos se estima que la incidencia de HCa es de 1% al año².

El principal factor que determina una mala evolución es la fibrosis; eso explica porqué generalmente aquellos pacientes que tienen solo esteatosis permanecerán así por el resto de su vida o, mejor aún, en algunos casos se puede revertir el exceso de grasa mediante una oportuna intervención; sin embargo, en quienes se diagnostica EHNA, pueden tener ya grados variables de fibrosis y de eso depende si avanzan más o menos rápido a la CH.

Se estima que la prevalencia del HGNA en nuestro país puede ser de entre el 10% y el 15%³, esto significa que en México puede haber entre 12 y 19 millones de personas afectadas y muchas de ellas no lo saben ni reciben atención.

Para determinar qué manejo se le dará a cada caso, es conveniente recordar que el HGNA es el componente hepático del SM, lo que significa que la mayoría de los pacientes tendrán, además de la hepatopatía, uno o varios de los siguientes padecimientos asociados: diabetes mellitus (DM), dislipidemia, Hipertensión Arterial (HTA) y obesidad o sobrepeso; es por eso que su manejo debe ser integral e individualizado. Desafortunadamente, a la fecha no existe un tratamiento que haya sido aprobado para ser usado en todos los pacientes con HGNA; la alternativa vigente es que cada paciente, dependiendo de sus condiciones particulares, deberá recibir un manejo específico y personalizado.

En la actualidad se han logrado grandes avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y en su diagnóstico no invasivo; pero no ha ocurrido lo mismo en el terreno del tratamiento, aquí hay un rezago importante porque durante mucho tiempo la mayoría de las propuestas terapéuticas (que no son pocas) tuvieron como objetivo principal reducir la esteatosis y mejorar las cifras de aminotransferasas; sin embargo hoy en día se sabe que es la intensidad de la fibrosis la que determina el pronóstico de los pacientes y es precisamente ahí hacia donde deben dirigirse todos los esfuerzos para desarrollar un medicamento que prioritariamente limite el avance de la fibrosis y que revierta a la ya instalada; pero que además nos permita estabilizar metabólicamente a los enfermos⁴.

En las guías de diagnóstico y tratamiento del Hígado Graso No Alcohólico de la Asociación Mexicana de Gastroenterología⁵, se establece que deben recibir tratamiento médico:

- Aquellos pacientes con HGNA que tengan algún factor de riesgo asociado como DM, HTA, Hiperlipidemia o resistencia a la insulina (RI)
- Todo aquel paciente que tenga diagnóstico comprobado de EHNA
- Aquellos pacientes que tengan HGNA con alteraciones en las pruebas de función hepática sin otra patología agregada que lo explique

El tratamiento inicial de todo paciente con HGNA independientemente de la etapa en la que se encuentre, consiste en modificar los malos hábitos propios de un estilo de vida “moderno”, que inicialmente era patrimonio de los países más desarrollados, pero que en la actualidad se está generalizando en la población mundial. Cada vez se consumen más “comidas rápidas” y bebidas con exceso de calorías, a la vez que aumenta el uso de vehículos motorizados y el sedentarismo, tanto en niños como en adultos. Es por eso que las medidas iniciales deben dirigirse en la mayoría de los casos a procurar una dieta sana de reducción e implementar una efectiva rutina de ejercicio físico; en algunos otros pacientes

se pueden utilizar medicamentos que, además de reducir y limitar el daño hepático nos permiten estabilizarlos metabólicamente, por último y en casos excepcionales de obesidad mórbida la cirugía bariátrica puede ser una muy buena alternativa que logre revertir el daño hepático en forma importante.

La dieta y el ejercicio pretenden disminuir el peso, reducir la RI y estabilizar metabólicamente a los pacientes, esta es, a la fecha, la mejor alternativa terapéutica de que disponemos y, por cierto, la más accesible y económica, aunque no siempre fácil de seguir.

DIETA

La dieta recomendada para estos pacientes debe reunir varios requisitos: en primer lugar debe ser baja en carbohidratos y ácidos grasos saturados, eliminar por completo alimentos procesados y bebidas que contengan fructosa, debido a que este tipo de azúcar (que por su bajo costo se ha generalizado en la elaboración de alimentos y bebidas “chatarra”) promueve la lipogénesis y la fibrosis; deberá también ser abundante en carnes blancas como pollo y pescado, cereales y vegetales frescos, grasas poli insaturadas, omega 3 y omega 6 y, por último, se recomienda el consumo moderado de vino y café por su reconocido efecto antioxidante; así lo han demostrado algunos estudios recientes, uno de los cuales señala que solamente con un consumo de 10g de alcohol al día, a base de vino tinto puede lograrse una reducción del OR para elevación de enzimas hepáticas de 0.51^{6,7}; por su parte, el consumo habitual de café ha sido asociado con menor prevalencia de HGNA, fibrosis y HC^{8,9,10}.

Como ejemplo del tipo de dieta, recientemente se ha propuesto que una muy buena alternativa, y además muy práctica, para llevar a cabo y con buenos resultados, es la llamada dieta mediterránea^{11,12}.

En términos generales, se recomienda reducir el consumo de calorías en un 25% y modificar la composición de macronutrientes para mejorar la sensibilidad hepática a la insulina.

Respecto de la reducción de peso, se sabe que con una reducción del 3 – 5% del peso corporal se puede observar una mejoría significativa en la cantidad de esteatosis y cuando esta reducción llega al 10% del peso corporal, los cambios favorables también se observan en la reducción de la inflamación hepática¹³.

EJERCICIO

El otro componente mayor del tratamiento más eficaz en la actualidad es la actividad física, sobre todo si se combina además con una dieta entre 1000 y 1500 calorías. Con una rutina de actividad física de unos 200 minutos por semana de ejercicio moderado, procurando elevar la frecuencia cardíaca en un 60-75% de la máxima permitida para la edad, se puede perder un 10% del peso corporal, pero además se puede reducir la esteatosis, la inflamación y la degeneración globoide de los hepatocitos; lamentablemente no hay efecto significativo sobre la regresión de la fibrosis, que debe ser el blanco principal de todo tratamiento.

No obstante, si únicamente se activa físicamente al paciente con ejercicio de 30 a 60 minutos, 5 días de la semana, se puede lograr mejoría de las pruebas de función hepática y reducir el riesgo de progresión de la fibrosis¹⁴. Es muy importante que la reducción de peso sea lenta y gradual, se recomienda que el descenso no sea mayor del 10% en los primeros 6 meses para evitar el efecto paradójico que podría manifestarse por un aumento de la esteatosis hepática.

MEDICAMENTOS

Los intentos terapéuticos con diferentes medicamentos para el manejo del HGNA y la EHNA han sido muchos y lamentablemente al día de hoy no existe un producto aprobado para el tratamiento de todos estos pacientes; se han propuesto como alternativas los medicamentos antiobesidad, los insulinosensibilizadores, los hipolipemiantes, los citoprotectores y muchos otros con diferentes y novedosos mecanismos de acción.

FÁRMACOS ANTOBESIDAD

Durante mucho tiempo se afirmó que los medicamentos para reducir de peso eran una buena opción terapéutica, asumiendo que al controlar el peso se mejorarían las condiciones del hígado. En la actualidad se dispone del Orlistat, que es un medicamento que inhibe la acción de la lipasa y puede provocar diarrea; a pesar de que se esperaba mucho de este fármaco, la realidad es que únicamente se ha comprobado que reduce el peso de manera temporal y no tiene ningún efecto favorable en esteatosis, inflamación ni fibrosis; por lo cual no tiene ninguna indicación en el manejo de los pacientes con HGNA; y peor aún en el 2009 la FDA lo asoció con daño hepático^{15,16}.

INSULINOSENSIBILIZADORES

En el entendido que la resistencia a la insulina es uno de los ejes principales de la fisiopatología de esta enfermedad, se ha propuesto que si logramos reducir tal resistencia se mejora el metabolismo de la glucosa y se evita así el depósito tan nocivo de grasa en el hígado.

Los insulinosensibilizadores más estudiados, y que han mostrado mejores resultados son metformin y pioglitazona; hay evidencia suficiente de que ambos mejoran la RI, reducen la esteatosis y la inflamación hepática, aunque desafortunadamente su efecto no es permanente, pues los cambios reaparecen tres meses después de haber suspendido el tratamiento¹⁷.

La pioglitazona ha mostrado efectividad en algunos casos de EHNA; en estos pacientes los niveles séricos de adiponectina están muy disminuidos y guardan relación inversa con la RI y con el depósito de triglicéridos en el hígado; uno de los efectos más notables de este fármaco es que incrementa los niveles séricos de adiponectina y consecuentemente reduce la RI y los depósitos de triglicéridos en el hígado; el resultado es una reducción significativa de la esteatosis e inflamación hepática, aunque recientemente se ha demostrado que también puede reducir la fibrosis; desafortunadamente, este efecto se observa solo

durante la administración del medicamento y tiene además el inconveniente de que puede inducir aumento de peso¹⁸.

Uno de los trabajos de mayor calidad que se han hecho en cuanto al tratamiento de la EHNA es el llamado estudio PIVENS, en el cual se comparó el efecto de la pioglitazona contra vitamina E y placebo, con biopsias pre y post tratamiento, con un seguimiento a 18 meses en 247 pacientes; los resultados revelaron una mejoría notable en la intensidad de la esteatosis y de la esteatohepatitis con ambos fármacos, con amplia superioridad sobre el placebo; sin embargo no hubo mejoría en todos los casos, no se incluyeron pacientes diabéticos, no hubo mejoría de la fibrosis y, además, cuatro pacientes del grupo de la vitamina E desarrollaron DM y los del grupo de la pioglitazona aumentaron de peso¹⁹.

Así entonces, la pioglitazona no se ha consolidado como la mejor alternativa debido a que sus efectos favorables son reversibles al suspender su administración y a sus importantes efectos secundarios, entre los cuáles, además del aumento de peso, se ha reportado un mayor riesgo de infartos de miocardio, Ca de vejiga, y hasta fracturas de cadera²⁰.

Además de la pioglitazona, se han realizado otros estudios con otras glitazonas, aunque con menor rigor metodológico, en grupos muy heterogéneos y con resultados muy ambiguos.

Al metformin, además de su efecto insulinosensibilizante, se le atribuyen otros interesantes como reducir la rigidez de las paredes arteriales (lo cual reduce el riesgo de enfermedad ateroesclerosa) e incluso cierto efecto antineoplásico¹⁸; sin embargo tiene un efecto menos potente que la pioglitazona para reducir esteatosis e inflamación y su capacidad para inducir la liberación de adiponectina es menor a la de las glitazonas²¹. Estas características se hicieron evidentes en una revisión que mostró que su utilidad es muy marginal en la histología hepática y no tiene efecto sobre la fibrosis, por lo que no se recomienda su uso como monoterapia en HGNA^{11,22}.

ANTIOXIDANTES

La Vitamina E tiene un significativo efecto antioxidante que ofrece mejoría histológica en los pacientes con EHNA sin DM, particularmente en la reducción de esteatosis e inflamación, pero además disminuye las cifras de aminotransferasas, tal como lo demostró Sanyal en el ya referido estudio PIVENS¹⁹. Una respuesta similar ha sido observada también en niños y adolescentes con EHNA²³.

El mayor inconveniente del uso de la vitamina E es que su uso crónico se ha asociado a un aumento de la mortalidad general y todo parece indicar que, a dosis mayores de 400U/día, se incrementa dicho riesgo²⁴; también se han reportado casos de hemorragia cerebral y Ca de próstata. Es por ello que la vitamina E debe reservarse para aquellos casos con EHNA con fibrosis importante en quienes las medidas iniciales de cambio de estilo de vida no han funcionado.

El Consenso Americano de HGNA recomienda su uso de primera línea en pacientes con EHNA corroborada por biopsia, que no sean diabéticos y que no tengan CH ya instalada¹³.

Ya se ha mencionado que el tratamiento de los pacientes con HGNA o EHNA debe ser individualizado, debido a que es frecuente la presencia de otras enfermedades, es por ello que, dependiendo de las enfermedades asociadas, se deberá considerar una estrategia de manejo en particular; a continuación se señalan algunas de las condiciones más frecuentes:

HGNA y Diabetes Mellitus

Particularmente en el caso de pacientes diabéticos con EHNA, la primera opción farmacológica que debe considerarse es el metformin, pues además de ofrecer un mejor control metabólico, puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria, infarto del miocardio y hasta HCa, las cuales son complicaciones frecuentes y las principales causas de muerte en estos pacientes²⁵. La segunda opción de manejo puede ser la pioglitazona, por su mayor capacidad

para disminuir la esteatosis, la inflamación y eventualmente la fibrosis, pero también por su reconocida capacidad para reducir la resistencia a la insulina.

Por último, algunos reportes mucho más recientes han señalado que los análogos de la GLP-1 pueden mejorar las cifras de las aminotransferasas, reducir la esteatosis y, además, contribuyen a la reducción de peso, debido a que mejoran la sensibilidad a la insulina, reducen el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito por efecto directo en el centro de la saciedad; sin embargo, tiene el inconveniente de que se han reportado algunos casos de pancreatitis durante su administración y sus resultados son aún muy preliminares²⁶.

HGNA e Hipertensión Arterial

El sistema renina-angiotensina tiene un papel determinante en la fisiopatología de la HTA y también lo tiene en la fibrogénesis hepática que acompaña a la EHNA, y considerando que hasta el 70% de los pacientes con HGNA son hipertensos y ameritan tratamiento médico, se ha propuesto que los fármacos que actúan a este nivel como los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores de angiotensina son una alternativa terapéutica de primera línea, sobre todo en menores de 55 años; estos medicamentos permiten no solo un buen control de la tensión arterial, sino que además han mostrado tener un buen efecto inhibidor de la fibrogénesis hepática²⁷, es por eso que algunos los han propuesto como de primera elección en pacientes con HGNA e HTA; sin embargo hay que considerar que desafortunadamente son escasos los estudios y muy pocos los pacientes incluidos en ellos, que han demostrado que losartán y telmisartán a dosis convencionales pueden mejorar la resistencia a la insulina y disminuir la cifras de ALT y AST; y que el telmisartán es capaz de mejorar el registro histológico de actividad del HGNA, mejor conocido por sus siglas en inglés como NAS (NAFLD Activity Score) e incluso disminuir la fibrosis²⁸.

HGNA y Dislipidemias

El tejido adiposo es un activo productor de citosinas proinflamatorias que promueven

un estado inflamatorio sistémico y el estrés oxidativo; así los depósitos de grasa en el hígado aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno que inducen la peroxidación de los lípidos; es por eso que la reducción de los niveles séricos de lípidos es muy importante para evitar los efectos de la llamada "cascada inflamatoria".

Las estatinas (atorvastatina simvastatina, pitavastatina, etc.) reducen efectivamente los niveles séricos de colesterol al bloquear la actividad de la enzima 3HMGCoA reductasa, pero además tienen la capacidad de reducir el riesgo cardiovascular y también reducen la actividad proinflamatoria característica de estos pacientes. De ellas, la atorvastatina es la más estudiada y se sabe que puede reducir la esteatosis y los niveles elevados de aminotransferasas; la simvastatina no mostró mejoría histológica significativa a un año de seguimiento y la pitavastatina tampoco¹⁸.

Ezetimibe es otro fármaco que reduce los niveles de colesterol mediante un bloqueo a su absorción y aunque hay pocos estudios, estos han mostrado buena respuesta en la reducción de niveles de enzimas hepáticas y marcadoras de inflamación y, al parecer, también a nivel histológico puede mejorar el NAS^{29,30}.

Los fibratos reducen los triglicéridos séricos, mejoran la resistencia a la insulina, estimulan la oxidación de los ácidos grasos e inhiben la inflamación vascular; se ha experimentado con el fenofibrato, el gemfibrozil y el bezafibrato; de ellos es con éste último con el que se han logrado resultados más alentadores para prevenir los depósitos de grasa en el hígado, retardar la transición a EHNA e inhibir la fibrosis, por lo que puede justificarse su uso en pacientes con HGNA que tengan además hiporetrigliceridemia¹⁸.

NUEVAS ALTERNATIVAS

Con el afán de encontrar una terapia definitiva para todos los pacientes con HGNA y EHNA, son varias las líneas de investigación que están abiertas para nuevos fármacos o para revalorar propuestas anteriores.

Ácido obeticólico

Los ácidos biliares juegan un importante papel en la homeostasis metabólica del hígado, su acción es regulada en parte por el receptor nuclear Farnesoide X (FXR) el cuál, al activarse, promueve la sensibilidad periférica a la insulina, reduce la lipogénesis y la gluconeogénesis, mejora la β-oxidación de los ácidos grasos, reduce niveles circulantes de triglicéridos y aumenta la síntesis de HDL. Es por eso que se ha propuesto a esta vía metabólica como un objetivo interesante del tratamiento.

El ácido obeticólico es una variante sintética del ácido quenodesoxicólico y es un potente activador del FXR que en estudios preclínicos ha demostrado tener propiedades contra la esteatosis, la fibrosis e incluso la hipertensión portal; y en un estudio doble ciego a 72 semanas de seguimiento con casi 300 pacientes, algunos de ellos diabéticos, se observó que es superior al placebo para mejorar todos los componentes histológicos de la EHNA, incluyendo la fibrosis³¹. Sin embargo llama la atención que en este estudio los pacientes del grupo del ácido obeticólico elevaron su cifra de colesterol total y LDL, redujeron el HDL y aumentaron su resistencia a la insulina; el 23 % de ellos reportaron prurito y ocurrieron tres defunciones por causas cardiovasculares vs sólo una del grupo placebo. Es por eso que los aparentes buenos resultados histológicos deben contrastarse con el deterioro metabólico, antes de afirmar que ésta sea una indicación terapéutica recomendable.

Vitamina D

Varios estudios han referido que la deficiencia de vitamina D es frecuente en los pacientes con HGNA y que ambas entidades comparten un mayor riesgo cardio-metabólico; un metaanálisis reciente determinó que los pacientes con HGNA comparados con controles tienen 26% más de probabilidad de cursar con deficiencia de vitamina D.

Por otra parte, varios estudios a nivel básico y clínicos le han atribuido a esta vitamina varias propiedades interesantes como: mejorar la secreción y la resistencia de la insulina; aumentar los niveles de adiponectina, con lo que se puede reducir la inflamación en el tejido adiposo y hepático y además puede reducir la fibrosis hepática³².

Los resultados iniciales, como en muchos otros casos, son alentadores, sin embargo, aún son pocos los estudios y es necesario contar con un ensayo clínico controlado a largo plazo y de alta calidad, para hacer conclusiones válidas.

En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios controlados a largo plazo con diferentes y novedosos fármacos, entre los que destacan las incretinas, que son agonistas de los GLP-1R y que se utilizan en diabéticos; anticuerpos monoclonales como el Sintuzumab; u otros protocolos con fármacos ya probados como el Losartán y que se están reevaluando²⁰.

Los resultados de todos estos trabajos son muy esperados para saber si tienen uso clínico y en qué tipo de pacientes estarán indicados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55:434-38
2. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;126:460
3. Uscanga-Dominguez Luis. Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatopatía Grasa No Alcohólica. Generalidades. AMG. Rev Gastroenterol Méx 2008;73(2):126-28
4. Angulo P. Gastroenterology 2015 Apr 29. pii: S0016-5085(15)00599-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
5. Nogueira de Rojas JR. Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatopatía Grasa No Alcohólica. Tratamiento. AMG. Rev Gastroenterol Mex 2008;73(2):134-36
6. Ekstedt M, Franzen LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2009;44:366-74
7. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2008;47:1947-54
8. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. Ann Epidemiol. 2003;13:419-23
9. Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology. 2010;51:201-9
10. Birendirc A, Stepanova M, Pawloski L, et al. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:76-82
11. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis Journal Gastroenterol 2015;50:364-77
12. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary régimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. WJG 2014;20(45):16831-40
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012;142:1592-09
14. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol and Hepatology 2012;10:837
15. Ratziu V, Zelberg-Sagui S. Pharmacologic Therapy of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liv Dis 2009;13(4):667-88
16. Zelberg-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:639
17. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2007;46:424-29
18. Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The Role of Medications for the Management of Patients with NAFLD. Clin Liver Dis 2014;18:73-89
19. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Non-Alcoholic Steatohepatitis.. New Engl J Med 2010 May 6;362(18):1675-85
20. Hardy T, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: New Treatments. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31(3):175-83
21. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. Journal of Hepatology 2015;62(1S):S65-S75

22. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–85
23. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al . Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659–68
24. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al . Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37–46
25. Dyson JK, Annste QM, McPherson S. Postgraduate J Med 2015;91(1072):92
26. Martínez-Rodríguez L, Serrano J, Torre-Delgadillo A. Siliphos Selenium Methionine Alpha Lipoic Acid for Non Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Pilot Study. *Clin Exp Pharmacol* 2014;5(1):1000167
27. Paschos P, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment. *World J Hepatol* 2012;4:327–31
28. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, et al . Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:942–54.
29. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci* 2012;57:1773–81
30. Filippatos TD, Elisaf MS. Role of ezetimibe in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2011;3:265–7
31. Brent A Neuschwander-Tetri, Rohit Loomba, Arun J Sanyal. Et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2015; 385: 956–65
32. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015 February 14; 21(6): 1718-27

Epidemiología de la hepatitis “C” en México

Dra. Margarita Dehesa Violante

Fundación Mexicana para la Salud Hepática. México, D.F.

La hepatitis “C” constituye un problema grave de salud pública en el mundo y en nuestro país. Las cifras que se han manejado reportan que existen alrededor de 170 millones de sujetos infectados en el mundo, aunque es posible que existan más que no se han detectado. Diversos estudios epidemiológicos y dos encuestas nacionales de salud señalan una prevalencia de alrededor de 1.4% en México, y lo que llama la atención es que en el norte llega a ser hasta del 2%, en el sur 1.5% y en las entidades del centro 1.1%.¹

Lo más grave de todo es que el número de los que se detectan y los que se tratan es aún bastante escaso, ya que en el año de 2005² la cirrosis hepática, que es la complicación tardía de la hepatitis C (hasta en un 20%), fue la tercera causa de muerte en hombres y la séptima en mujeres. Para el año de 2012, la encuesta de ENSANUT³ muestra que la cirrosis es la segunda causa de muerte en hombres y la sexta en mujeres. Se ha informado que la mortalidad por cirrosis hepática varía entre 11.6 y 47.4% por cada 100,000 habitantes, con la mayor mortalidad en el área central del país. El promedio de edad es de 50.3 + 12 años. Las hepatitis virales A y B son las causantes de aproximadamente la mitad de los casos de cirrosis y quizás lo más alarmante es que se presenta en las edades productivas de la vida.

Para poder disminuir el impacto de la hepatitis C en México es necesario no solo conocer su prevalencia sino efectuar estudios de incidencia. De acuerdo con los datos del Consejo de Población de 2010, existen 108,396,211 personas en México con

este padecimiento, de ellos, 53,229,849 son del género masculino y 55,166,362 del género femenino. Además, 51 millones tienen entre 20 y 65 años. Si se hiciera un cálculo en forma indirecta sobre la incidencia, dividiendo la prevalencia entre la duración de la enfermedad y tomando en cuenta que ésta durará 20, 30 o 40 años, el número de casos nuevos por año en el país se estimaría en 35,000, 23,000, o 17,500. En el Hospital General de México, entre el periodo del 26/12/07 al 25/12/08 se imparieron 759,158 consultas y se detectaron 327 casos nuevos de hepatitis C, lo que representaría el 0.99, 1.39 o 1.86 del total de los nuevos casos detectados en México.⁴

El paciente que tiene una infección crónica por el virus de la hepatitis C pudo haberse enterado por diferentes vías. Una de las más comunes es haber acudido a donar sangre, donde se hubiera detectado el anticuerpo en contra del VHC; otra sería si el sujeto tiene el antecedente de una transfusión de sangre o derivados de la sangre antes de 1993-1994, fecha en que se estableció la norma por la Secretaría de Salud (NOM-003-SSA2-1993) de que todas las sangres que van a ser transfundidas deben tener la determinación de anticuerpos en contra del VHC; otra posibilidad es que el sujeto acuda a una revisión clínica y le encuentren alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático o bien, en la biometría hemática, alteraciones como plaquetopenia o leucopenia.

Cabe mencionar que los enfermos que tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, adictos a drogas endovenosas o intranasales, o que viven en

las comunidades carcelarias, tienen mayor riesgo de estar coinfecados con el virus de la hepatitis C.⁵

Existen variaciones geográficas importantes en las que se identifican tres patrones epidemiológicos: el primero muestra que la prevalencia por edad es baja en los menores de 20 años y se incrementa en forma significativa en las siguientes décadas; alcanza un pico mayor de los 30 a 49 años y disminuye en los mayores de 50 años; este patrón corresponde a lo observado en Estados Unidos y Australia. En el segundo modelo la prevalencia es baja en los grupos de menor edad y jóvenes, concentrándose el mayor porcentaje de infectados en los adultos mayores. Esto se observa en Italia y Japón. El tercer patrón epidemiológico se caracteriza por un incremento sostenido conforme la edad aumenta, con una alta prevalencia en todos los grupos etarios, este tipo de patrón se observa en países como Egipto.⁴

De los pacientes infectados por (VHC), 20% cursará con una infección aguda, mientras que 50 a 85% de los pacientes desarrollará una infección crónica, de los cuales, como ya se mencionó, 20% presentará cirrosis hepática y algunos desarrollarán hepatocarcinoma.

En un estudio epidemiológico realizado por nuestro grupo,⁶ se analizó la prevalencia en varios estados de la República mexicana mediante una encuesta, y se obtuvo información útil en 831 pacientes, con una edad media de 48 años y rangos de edad de 11 a 79 años, 487 (58.6%) eran mujeres y 344 (41.4%), hombres. La edad mayor de la incidencia de la infección por (VHC) fue entre 40 y 60 años. Solamente se obtuvo información proveniente de 14 estados del país.

En relación con los factores de riesgo para adquirir la infección, la transfusión ocupó el primer lugar con 64.2%; posteriormente la cirugía (12.6%), cuando se documentó como único antecedente el uso de drogas endovenosas en 4% –el cual fue mayor en hombres (69%)–, con 54.2% de casos en los estados del norte, lo cual es explicable

ya que allí existe una mayor frecuencia de drogadicción endovenosa. En 11.2% no existía factor de riesgo alguno. Cuando se analizaron los factores de riesgo excluyendo a todos aquellos que tenían antecedente transfusional antes de 1995, se observó un descenso importante en el mismo (4.5%).

En 413 pacientes de quienes se tenía documentado el genotipo del (VHC), 72.2% fue genotipo 1; 18%, genotipo 2, y 9.8%, genotipo 3. El genotipo 3 estuvo presente en 25% de los pacientes con antecedentes de uso de drogas intravenosas. Hubo diagnóstico histológico en 63% de los pacientes (517), de los cuales 86.5% fueron informados con hepatitis crónica, 13.2%, con cirrosis hepática y solo 0.3% se reportó como hígado de características normales.

El tiempo promedio de la transfusión al diagnóstico para la hepatitis crónica fue de 23 años y para la cirrosis hepática de 26 años, lo cual se traduce en que en muchos casos el diagnóstico se hiciera tardíamente, posiblemente por ignorancia de los médicos o porque los enfermos no acudieron a una consulta médica, o bien, por una historia clínica inadecuada. Todos los pacientes tenían carga viral cuantitativa positiva, la cual no fue diferente entre los estados de la República ni entre los genotipos.

En otro estudio hecho por nosotros,⁷ en el que evaluamos pacientes de 22 hospitales de diversos lugares de nuestro país, todos tenían hepatitis C corroborada por carga viral. El genotipo se determinó por el método de Lipa. Con objeto de hacer una comparación se definieron arbitrariamente dos regiones: la región norte, que incluyó las ciudades de Culiacán, Torreón, Monterrey, Ciudad Obregón y Tijuana, y la región central sur, que incluyó la Ciudad de México, Guadalajara, León Puebla y Veracruz.

Se efectuó la prueba en 421 pacientes. El genotipo que se encontró con mayor frecuencia fue el 1, con 70.55% de los casos: la mayoría correspondió al 1b, con 40.1%; luego al 1a, con 17.81%; y, al final, el genotipo 21/2c, con 11.64%. El 29.4% correspondió al genotipo no 1. El genotipo 1 se

encontró en 72.34% de la región norte y en el 70.03% de la región centro sur; y el genotipo no 1 se encontró en 27.6% y 29.7%, respectivamente.

En vista de que la infección frecuentemente es asintomática, los enfermos sufren un gran impacto cuando se les informa que tienen una infección por el VHC. Es responsabilidad del médico comunicar al paciente que tiene una infección por VHC, que es la mayoría de las veces crónica, pero que es una enfermedad que se puede curar, sobre todo en la actualidad con el advenimiento de los medicamentos antivirales directos, que erradican el virus entre 90 y 95% de los casos. Con ello se evita la progresión del daño hepático y también se evita o retarda la aparición de cirrosis y cáncer de hígado.

De los años 2007 a 2014, se estudiaron 32,945 sueros como parte de las actividades del Día Mundial de la Hepatitis,⁸ lo cual se realizó en población abierta por medio de anuncios y propaganda en diversos medios de información. Aquellos sujetos que tuvieron el anticuerpo positivo se les realizó una carga viral en tiempo real con un nivel de corte de <12UI/ml. Los resultados positivos de esta prueba se entregaron a los sujetos en un sobre cerrado. Los pacientes infectados se refirieron al médico.

Estos 32,945 individuos se analizaron en un periodo de ocho años. El número de sujetos que tuvieron acceso a la prueba aumentó anualmente: 1,179 en 2007 y 7,193 en 2014. Del total de muestras, 18,778 (57%) eran mujeres y 14,166 (43%), varones; el rango de edad era de 10 a 90 años. La mayoría tenían entre 21 y 50 años de edad. La determinación de anticuerpos fue positiva en 194 pacientes (0.58), de los cuales 129 (66%) se confirmaron por PCR. La prevalencia total en esta muestra de casos virémicos fue de 0.39%. Durante el periodo de 2007 a 2010 la proporción de casos virémicos fue de 0.65, durante 2011 a 2013 disminuyó a 0.35% y en 2014 disminuyó a 0.15%.

Este cambio epidemiológico se ha observado en otros estudio, como en los Insti-

tutos Nacionales de Salud, donde se observó una disminución de 1.9% de 2001 a 2002, y de 1.3% de 2005 a 2006. De estos pacientes, 0.87% se encontraron con viremia positiva.⁹

La importancia de estudiar a la población joven, la mayoría de las veces asintomática, nos permite ofrecer un tratamiento efectivo, con lo que podríamos evitar la evolución hacia una enfermedad más avanzada, como la fibrosis o cirrosis, lo cual haría el pronóstico de estos enfermos más sombrío. En nuestro país tendríamos que tener estudios más extensos para saber cuál es la prevalencia real, detectar oportunamente la infección por el VHC y administrar el tratamiento en los momentos menos avanzados de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdespino JL, Conde González CJ, Olaiz-Fernández G, Osvaldo-Palma O, Kershenobich D, et al. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? Salud Pública Méx 2007;49:suppl.3:S395-S-403.
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.
4. Kershenobich D, Dehesa M, Aguilar LM, Aguilar R, Ariza A, et al. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. Salud Pública Méx 2011;53:61-67
5. Rivas-Estilla AM, Ramírez-Valles E, Martínez-Hernández R, Charles Niño C, Ramírez-Camacho E, Rositas Noriega F, et al. Hepatitis C virus infection among HIV-1 infected individuals from northern Mexico. Hepatol Res 2007;37:311-316.
6. Vera de León L, Juarez A, Díaz M, Méndez J, Chirino RA, Dehesa M, et al. Panorama epidemiológico y situación al de la hepatitis C en México. Rev Gastroenterol Méx 2005;70:25-32.
7. Dehesa M, Bosques F, Kershenobich D. Mexican study group of Pegasys. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican patients. Rev Gastroenterol Méx 2007;72:344-348
8. Corona-Lau C, Muñoz L, Wolpert E, Aguilar LM, Dehesa M, Gutiérrez C, and Kershenobich D. Hepatitis C Screening in the General Population. Rev Invest Clin 2015;67:104-108.
9. Ditah I, Ditah F, Devaki P, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. J Hepatol 2014;60:691-8.

¿Cuándo tratar al paciente con virus de hepatitis C?

Dr. Daniel Ruiz Romero

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”. México, D.F.

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Clínica de Hepatitis Virales, Departamento de Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento de las personas infectadas con el virus de hepatitis C (VHC) es disminuir todas las causas de mortalidad y los eventos adversos para la salud relacionados con la enfermedad del hígado, incluyendo la hepatopatía terminal y el carcinoma hepatocelular¹⁻⁴. El lograr la “Respuesta Viral Sostenida” (RVS), definida como ácido ribonucleico del VHC (ARN-VHC) indetectable después de 12 a 24 semanas de un esquema completo de tratamiento antiviral, es el mejor marcador surrogado de “cura virológica” y correlaciona con una disminución del riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) y de todas las causas de mortalidad (pero no las elimina) en los pacientes con o sin cirrosis hepática que logran RVS al compararlos con pacientes que nunca han recibido tratamiento o en los que la terapia falló^{5,6}.

Ambas RVS, a las 12 (RVS12) y 24 semanas (RVS24), tienen una concordancia del 98% y se sabe que a 5 años el 99% de los pacientes que logran esta RVS permanecen indetectables en cuanto al virus², por lo que actualmente se recomienda que todos los pacientes con infección crónica por VHC puedan ser evaluados para recibir tratamiento^{1-4,7}.

El advenimiento de nuevos fármacos con acción antiviral directa (AAD) ofrece la posibilidad de lograr tasas de RVS superiores al 90%, con esquemas terapéuticos más cortos, de ingesta oral, libres de interferón,

con mínimos efectos colaterales y con eficacia en los diferentes grupos de enfermos (cirrosis hepática descompensada, coinfec- tados con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH, etc.) anteriormente considerados como “difíciles de tratar”⁸.

Desafortunadamente este gran avance se acompaña de un importante problema, ya que el costo de estos medicamentos resulta inaccesible para la gran mayoría de la población mundial, y más aún para los pacientes que viven en países con ingresos económicos medios o bajos en los que, por cierto, se encuentra el 80% de la población infectada y eso incluye a nuestro país^{3,9}.

Es por esto que en las principales guías emitidas para los diferentes regiones y países se ha considerado indicaciones de alta “prioridad a tratar” a aquellos sujetos en los que dado el riesgo alto de desarrollar complicaciones o descompensación asociada a la infección reciban el tratamiento oportunamente; en tanto que en otro grupo de pacientes el tratamiento puede ser diferido o no asignarse de manera inmediata dado un menor riesgo de complicaciones a mediano plazo.

Por lo tanto, la prioridad de tratamiento debe establecerse acorde al estadio de fibrosis, el riesgo de progresión a enfermedad más avanzada, la presencia de manifestaciones extra-hepáticas y el riesgo de transmisión^{1-3,7}. En la Tabla 1 se resumen las indicaciones de tratamiento según la Asociación Americana para el Estudio de las

Enfermedades Hepáticas (AASLD por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés) de acuerdo al grado de prioridad y las explicaremos a lo largo de este capítulo.

FIBROSIS AVANZADA (F3) O CIRROSIS COMPENSADA (F4)

Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada Child-Pugh A tienen un mayor riesgo a corto plazo de desarrollar complicaciones como descompensación hepática (Child-Pugh B o C) o carcinoma hepatocelular. La incidencia anual de descompensación hepática (ascitis, ictericia, hemorragia o encefalopatía) es de 3.9%¹⁰. Un estudio efectuado en cirróticos por VHC encontró que tras de ocho años de seguimiento, las complicaciones como muerte, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular o una progresión de al menos 2 puntos en el Child-Pugh ocurre a una tasa de 7.5% por año y la tasa de mortalidad es de 10% por año en cirróticos Child-Pugh B o C¹¹. El tiempo de progresión a enfermedad grave después de infectarse es de aproximadamente 20 años⁷. Sin embargo, también se ha visto que aquellos pacientes que alcanzan la RVS una vez tratados tienen disminución en la necesidad de trasplante, aparición de morbi-mortalidad secundaria a la hepatopatía y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que salvo que haya hipersensibilidad a alguno de los fármacos, puntajes de Child-Pugh ≥ 12 , MELD > 20 o comorbilidades no hepáticas graves, estos pacientes deben ser tratados lo más pronto posible^{2, 12, 13}.

RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO, INCLUYENDO TRASPLANTE HEPÁTICO

La reinfección por VHC en transplantados de hígado es universal, principalmente cuando la infección se encuentra activa al momento del trasplante^{1, 2}. A los 6 meses del periodo postrasplante, el 75% de los injertos tiene evidencia histológica de hepatitis y a los 5 años del procedimiento, 30% de los casos han progresado a cirrosis; un 5% de los pacientes desarrollan una forma

agresiva y acelerada de daño hepático llamada hepatitis colestásica fibrosante que se caracteriza por altos niveles de ARN-VHC, hiperbilirrubinemia y fibrosis progresiva que puede causar la pérdida del injerto uno a dos años después del trasplante¹⁴.

El tratamiento antiviral y el logro de la RVS antes del trasplante previene la recurrencia de la infección y del mismo injerto¹⁵; así en pacientes cirróticos con MELD de hasta 14 puntos y/o Child-Pugh de hasta 8 puntos la administración de sofosbuvir (SOF) con ribavirina (RBV) hasta por 48 semanas se tradujo en una RVS postrasplante de 69% (12%) y esto es más probable si el virus se mantiene indetectable al menos 4 semanas antes del trasplante¹⁶.

Por otro lado el tratamiento de la infección postrasplante también produce mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente. Un estudio mostró que la combinación de SOF+RBV durante 24 semanas lograba tasas de RVS a las 12 semanas de 70% en recurrencia compensada, sin interacciones significativas con los inmunosupresores¹⁷. Por otro lado, en recurrencia del VHC descompensada, la RVS12 fue de 57% y la mortalidad de 25%¹⁸. Así el tratamiento produjo una mejoría clínica de 64% y aumentó un 11% la estabilidad clínica.

CRIOGLOBULINEMIAS Y GLOMERULOPATÍAS/SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIOS

La crioglobulinemia asociada a hepatitis C es un trastorno mediado por complejos inmunes que produce artralgias, fatiga, púrpura palpable, afección renal, afección neurológica (neuropatía periférica, vasculitis) e hipocomplementemia; más del 50% de los pacientes infectados tienen crioglobulinas elevadas¹. Los tratamientos basados en interferón se asocian a remisión clínica y regresión de la proteinuria y del síndrome nefrótico, pero el mismo interferón puede simular algunos de los síntomas de esta patología y no mejora la azoemia, por lo cual las altas tasas de RVS logradas con los tratamientos libres de interferón los vuelven una opción atractiva para manejar a este tipo de pacientes¹⁹.

CO-INFECCIÓN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH), VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y OTRAS HEPATOPATÍAS COEXISTENTES

El porcentaje de pacientes con VIH coinfec- tados con VHC oscila entre el 10 al 50% de acuerdo al área geográfica y puede ser tan alto como del 70% en usuarios de drogas endovenosas^{1, 3}. Actualmente, la infección por VHC es una de las causas más frecuentes de morbilidad y es la segunda etiología de mortalidad en los pacientes HIV positivos; lo anterior está relacionado con una progresión más rápida de la fibrosis hepática debido a varios factores: efecto inmunomodulador del VIH, niveles mayores de RNA-VHC, mayor toxicidad e interacciones con los antirretrovirales. Todo esto se tra- duce en tasas más altas de cirrosis (el doble del riesgo en pacientes con CD4 <350 cels/mm3), hepatopatía terminal y carci- noma hepatocelular^{3, 20}.

Las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren iniciar el tratamien- to contra el VHC en pacientes estables del VIH y con cuenta celular de linfocitos cooperadores (CD4) > 450 cels/mm3 ya que en estos casos la supresión del RNA-VHC es mayor³. En tanto que las últimas guías mexicanas de VIH sugieren dar tratamiento a todo paciente coinfectedo, sin importar la cuenta de CD4, para controlar la repli- cación viral y mantener un estado inmune adecuado (20). Ambas guías coinciden en no dar tratamiento para VHC en pacientes con CD4 < 200 células/mm3; en estos ca- sos, primero se debe iniciar el tratamiento antirretroviral contra el VIH y una vez que se incremente la cuenta de CD4 empezar el tratamiento para VHC^{3, 20}.

En cuanto a la co-infección VHC-VHB, la prevalencia es de 1.4% en los Estados Unidos de Norteamérica y a nivel mundial entre 5 y 10%²¹. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de progresión a descom- pensación hepática y carcinoma hepatocelular. Sin embargo estos pacientes co- infectados son susceptibles a un proceso de interferencia donde uno de los virus puede interferir con la replicación del otro por lo que, cuando se está tratando uno o

ambos, se debe monitorizar la carga viral de ambos virus periódicamente durante y después del tratamiento^{1, 4, 7}.

Por otro lado, la co-existencia de otras he- patopatías en pacientes con VHC también acelera la progresión de la fibrosis hepá- tica y estos pacientes deberían recibir tratamiento antiviral^{1, 2}. En pacientes con patologías como la hepatitis autoinmune lo ideal será utilizar tratamientos libres de interferón^{1, 3}.

Especial interés reviste la presencia de Dia- betes Mellitus como comorbilidad. Estu- dios realizados en los Estados Unidos han mostrado que la diabetes tipo 2 ocurre más frecuentemente en sujetos infectados con VHC con un riesgo 3 veces mayor en ma- yores de 40 años²². A su vez, la resistencia a la insulina y la misma diabetes tipo 2 son factores de rápida progresión a fibrosis, incrementan el riesgo de carcinoma hepa- tocelular y disminuyen la respuesta a los tra- tamientos basados en interferón^{3, 22, 23}. Otra entidad frecuente en los pacientes con VHC es la presencia de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica²⁴, esta asociación que implica tanto factores virales que con- dicionan esteatosis, como la existencia del síndrome metabólico del sujeto conlleva a una evolución más acelerada de la fibro- sis hepática y cirrosis hepática. Además la esteatohepatitis es uno de los factores asocia- dos a disminución de la RVS cuando se emplean esquemas antivirales basados en interferón²⁵. Su identificación y mane- jo apropiado antes del inicio de la terapia antiviral se recomienda y cobra mayor re- levancia en países como el nuestro en el que la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico son altas²⁶ y en el que hasta el momento el acceso a los esquemas libres de interferón es limitado.

FATIGA INCAPACITANTE

La fatiga es el síntoma más común en pa- cientes con infección crónica por hepatitis C y, aunque su presencia y severidad no corre- laciona con la actividad de la enfer- medad, si parece ser más común y grave en pacientes con cirrosis¹. Por otro lado diversos estudios han demostrado que en

pacientes tratados exitosamente con antivirales la fatiga se reduce considerablemente, como lo demostró un análisis de 413 pacientes que lograron RVS 12 en los estudios NEUTRINO y FUSION que incluyeron esquemas basados en sofosbuvir²⁷.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA Y LIQUEN PLANO

La prevalencia de VHC en estos pacientes es de 50% y aumenta en pacientes cirróticos. Aunque el tratamiento de elección es la flebotomía para mantener estados de reducción de hierro y existe mejoría con los esquemas que contienen interferón, no existen aún datos suficientes para determinar si el uso de esquemas libres de interferón y el logro de RVS con estos esquemas produce mejoría en la porfiria cutánea tardía²⁸.

Por otro lado, en el liquen plano (caracterizado por pápulas pruriginosas en mucosas, cabello y uñas) se ha encontrado una prevalencia de anticuerpos contra VHC de 10 a 40%; sin embargo no está bien establecida la relación causal entre ambas. Aunque se ha descrito la resolución de esta dermatosis en tratamientos con interferón, otros estudios han mostrado exacerbaciones con estos mismos esquemas. Se cree que los regímenes libres de interferón pudieran ser una mejor opción, pero no hay estudios reportados hasta el momento¹.

TRATAMIENTO EN POBLACIONES EN LAS QUE EL TRATAMIENTO PUEDE REDUCIR EL RIESGO DE TRANSMISIÓN

Las personas que logran la RVS tras recibir tratamiento antiviral dejan de ser parte de la cadena de transmisión del VHC, lo que se traduce en importantes reducciones de la prevalencia e incidencia a nivel mundial. Esto también podría reducir la transmisión vertical en mujeres embarazadas la cual se evita si la madre es HCV-RNA indetectable, sin embargo, los esquemas con interferón y ribavirina, están contraindicados durante el embarazo y aún no se establece la seguridad ni la eficacia de los nuevos AAD, por lo que hasta el momento, el tratamiento en la mujer embarazada no se recomienda²⁹.

Acorde a las guías recientes de la Sociedad de Salud Epidemiológica de América (SHEA por sus siglas en inglés) se recomienda que los trabajadores de la salud con replicación viral significativa (ARN-VHC >104 log UI/ml) no realicen procedimientos que representen exposición significativa para otras personas (ej. cirugías) y deben ser tratados para la infección por VHC. Esto no sólo elimina el riesgo de transmisión sino que también reduce la pérdida de clínicos experimentados debido a las consecuencias de esta enfermedad. Además, deben implementarse estrategias para evitar la reinfección en aquellos trabajadores de la salud que inevitablemente continuarán expuestos a situaciones de riesgo y evaluar cuáles son las estrategias más costo-efectivas para esta población³⁰.

Por otro lado, el uso de drogas intravenosas es el factor de riesgo más común para adquirir la infección por VHC en Estados Unidos¹ y en Europa² con una seroprevalencia descrita en esta población de 10 a 70%, lo que representa el 70% de las nuevas infecciones por año y la perpetua^{3,4}. En nuestro país, esta actividad ha tenido un incremento en los últimos años en el grupo de edad de 18 a 34 años de acuerdo a lo reportado por el Consejo Nacional Contra las Adicciones (CONADIC por sus siglas)³¹ y su relevancia como factor de riesgo aumentará en un futuro próximo. Debido a estos hechos y ante la ausencia de una vacuna efectiva, además de evaluar el tratamiento como estrategia de prevención de transmisión del VHC, deben agregarse otros tratamientos como el uso de sustitución con opioides y enfatizar el intercambio y desecho inmediato de agujas y jeringas³². Un meta-análisis reciente mostró que el tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) con o sin RBV en usuarios activos o recientes de drogas intravenosas tiene tasas de RVS de 37 y 67%, respectivamente, para genotipos 1 o 4 y 2 o 3 y las tasas de reinfección de 2.4 por 100 personas por año son menores que la incidencia de la primo-infección³³. Se espera que con los nuevos esquemas libres de interferón se logren tasas más altas de RVS y que sean mejor tolerados y con mayor apego por parte de esta población. Sin embargo, el uso activo o continuo

de drogas intravenosas conlleve un incremento en la tasa de reinfección hasta 6.44 por 100 personas-año³⁴.

Los hombres que tienen sexo con hombres y las personas con prácticas sexuales de alto riesgo como múltiples parejas y sin protección, suelen tener mayor riesgo de transmisión de la infección³. La tasa de reinfección es del 30% tras dos años de lograr RVS, sobre todo en hombres co-infec- tados con VIH³⁵.

Entre reclusos la seroprevalencia de VHC oscila entre 30 y 60% y la tasa de infección aguda es de 1%. Sin embargo, el tamizaje de infección por VHC es poco frecuente en estas poblaciones a lo que se agregan los efectos adversos, duración, costos y altas tasas de suspensión de tratamiento de los esquemas basados en interferón³⁶. Los esquemas con AAD y sin interferón son promisorios para la terapia en este difícil escenario.

La prevalencia de la infección por VHC en pacientes en hemodiálisis crónica oscila entre 2.6 y 22.9% e incrementa conforme los años que el paciente esté bajo esta terapia sustitutiva, lo que sugiere que la transmisión nosocomial, entre otros factores, juega un papel importante en esta población³⁷. La infección por VHC disminuye la calidad de vida y aumenta la mortalidad además de tener efecto deletéreo en los desenlaces de trasplante renal incluyendo la supervivencia del paciente y del injerto, por lo cual estos pacientes podrían considerarse una prioridad de tratamiento una vez que existen tratamientos altamente eficaces y que puedan utilizarse en esta población³⁸.

PACIENTES EN LOS QUE EL TRATAMIENTO PUEDE CONSIDERARSE SIN SER UNA PRIORIDAD

Infección crónica por VHC sin fibrosis o con fibrosis mínima (F0-F1)

Aun no se ha establecido del todo y resulta motivo de controversia, la decisión de a qué sujeto en particular, en qué momento y que tipo de terapia antiviral debe ofrecerse a los pacientes sin fibrosis o con fibrosis

mínima (METAVIR F0 -F1) y que además no presentan manifestaciones extra-hepáticas graves al momento del diagnóstico. Las recomendaciones de las diferentes asociaciones médicas establecen que el tratamiento antiviral puede aplazarse ya que el riesgo de progresión en hepatopatía avanzada y descompensación en general es bajo. La decisión de aplazar el tratamiento para un paciente específico debe considerar la preferencia del paciente, las prioridades, la historia natural, el riesgo de progresión así como la presencia de comorbilidades y la edad^{2,5}.

En aquellos pacientes en quienes se decide diferir el tratamiento, se debe ofrecer evaluación periódica para la detección precoz de progresión y en ese momento reconsiderar la indicación de tratamiento y discutir los nuevos tratamientos emergentes o que ya estén disponibles y que sean de fácil acceso en su medio.

En contra de tratar a todos los sujetos en este grupo en particular, se encuentran los altos costos de los nuevos tratamientos, sobre todo de los tratamientos libres de interferón, de los cuales en nuestro país actualmente sólo tenemos disponibles simeprevir y ya fue aprobada la combinación ombitasvir-dasabuvir-ritonavir-paritaprevir^{2,5}.

Las razones a favor de que este grupo de pacientes reciba tratamiento es que se evita que se les trate en etapas avanzadas o terminales de la hepatopatía donde es mayor el riesgo de efectos adversos o que ya no sean elegibles (en el caso de los esquemas basados en interferón que todavía son los disponibles en algunos países como el nuestro). Otra razón discutida, es que en los pacientes con fibrosis < F2 se logra mejores tasas de RVS y con esquemas más cortos al compararlos con los pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada^{1,2,3,5}.

Se han desarrollado y aplicado modelos matemáticos en el contexto del escenario epidemiológico en México para el 2030. Al incluir como variable única la alta tasa de eficacia de los nuevos esquemas de tratamiento, se logaría un descenso marginal

de solo el 10% en los casos de CHC, cirrosis descompensada o muerte por padecimiento hepático. En contraparte, si se logra un incremento del porcentaje de pacientes tratados con los nuevos esquemas al 1.0% y al 2.0% de los pacientes infectados la reducción de la mortalidad relacionada a hepatopatía será del 20% y del 50% respectivamente^{39,40}. Sin embargo, es importante recalcar que en estos modelos los resultados se observan al tratar a los sujetos con fibrosis avanzada (prioritariamente >F3).

A QUIÉN NO TRATAR

Los pacientes con una esperanza de vida limitada en quien no se mejorarán los síntomas ni el pronóstico NO deben recibir tratamiento¹⁻⁵. La infección por VHC por sí misma se asocia a un amplio rango de comorbilidades y poca evidencia apoya iniciar tratamiento en aquellos con una esperanza de vida menor a 12 meses debido a patologías no hepáticas presentes. Por lo que en estos pacientes se sugieren cuidados paliativos sin terapia antiviral específica¹.

CONCLUSIONES

De manera global, todos los pacientes con hepatitis crónica por VHC deben ser evaluados como candidatos potenciales para terapia antiviral. Debido a que no todos los pacientes pueden ser tratados en los próximos meses, la priorización es fundamental. Dicha prioridad debe estar basada en el estadio de fibrosis, riesgo de progresión a enfermedad hepática descompensada, presencia de manifestaciones extrahepáticas significativas (ej. crioglobulinemia, nefropatía), co-infección con VIH o con VHB y en pacientes pre o postrasplante de órganos sólidos. Sin embargo, la priorización de a quién tratar y qué esquema terapéutico emplear, debe ser adaptada y modulada de acuerdo a las consideraciones específicas médicas, económicas y sociales de cada país o medio en particular.

Indicaciones de tratamiento AASLD y EASL para Hepatitis C en 2015					
AASLD	AASLD Prioridad ALTA por MAYOR riesgo de complicacio- nes graves	Fibrosis avanzada (Metavir F3) o cirrosis compensada (Metavir F4) Evidencia: Clase I, Nivel A	EASL	Tratamiento prioritario	Fibrosis avanzada (Metavir F3) o cirrosis compensada (Metavir F4) incluyendo hepatopatía descompensada Evidencia: A1
	Trasplante de órganos sólidos Evidencia: Clase I, Nivel B				Co-infección con VIH Evidencia: A1
	Crioglobulinemia tipo 2 o esencial mixta tipo 3 con daño a órgano blanco (Ej. vasculitis) Evidencia: Clase I, Nivel B				Co-infección con VHB Evidencia: A1
	Proteinuria, síndrome nefrótico o GMN membranoproliferativa Evidencia: Clase IIa, Nivel B				Indicación de trasplante hepático Evidencia: A1
	Prioridad ALTA por riesgo de complicacio-nes graves	Fibrosis moderada (Metavir F2) Evidencia: Clase I, Nivel B			Recurrencia de VHC después de trasplante hepático Evidencia: A1
		Co-infección con VIH-1 Evidencia: Clase I, Nivel B			Manifestaciones extra-hepáticas signifi-cativas Evidencia: A1
		Co-infección con VHB Evidencia: Clase IIa, Nivel C			Fatiga incapacitante Evidencia: A1
		Otras hepatopatías coexistentes (Ej. EHGNA) Evidencia: Clase IIa, Nivel C			Individuos con riesgo de transmitir VHC (hombres que tienen sexo con hombres, usuarios activos de drogas intravenosas, personas encarceladas, hemodiálisis crónica y mujeres con VIH en edad reproductiva) Evidencia: B1
		Fatiga incapacitante Evidencia: Clase IIa, Nivel B			
		Diabetes mellitus tipo 2 (insulino- resistente) Evidencia: Clase IIa, Nivel B			
		Porfiria cutánea tardía Evidencia: Clase IIb, Nivel C			
	Personas en quienes el tratamiento podría reducir el riesgo de transmisión	• Hombres que tienen sexo con hombres • Usuarios activos de drogas intravenosas • Personas encarceladas • Hemodiálisis crónica • Mujeres con VIH en edad reproductiva • Personal de la salud infectado con VHC que hace procedimientos que favorezcan exposición a otras personas Evidencia: Clase IIa, Nivel C	Tratamiento justificado		Fibrosis moderada (Metavir F2) Evidencia: A2
			Tratamiento puede diferirse		Fibrosis nula o mínima (F0-F1) que no tengan ninguna de las mani-festaciones previa-mente mencionadas Evidencia: B1
			NO dar tratamiento		Esperanza de vida corta por comorbili-dades no hepáticas Evidencia: B1

Adaptada de: 1) AASLD/IDSA Guidelines. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/> (Accessed online June 13rd 2015). Y 2).European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199-236.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AASLD/IDSA Guidelines. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/> (Accessed online June 13rd 2015).
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63 (1): 199-236.
3. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Hepatitis C infection. April 2014: 90-96.
4. Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2014; 13 (Suppl 2):s4-66.
5. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 26; 308: 2584-93.
6. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015 May 17. pii: civ396. [Epub ahead of print] PubMed. PMID: 25987643.
7. Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of Hepatitis C infection. *Annals of Hepatology* 2015; 14 (Suppl. 1): s2-s48.
8. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014 13; 312: 631-40.
9. Kershenobich D, Aguilar-Valenzuela LM, Muñoz L. Vicissitudes of hepatitis C in México. *Rev Invest Clin.* 2014; 66 (4): 299-302.
10. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43 (6): 1303-1310.
11. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006; 44 (6): 1675-1684.
12. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52(3): 833-844.
13. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54(2): 396-405.
14. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 41(5): 830-836.
15. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003; 9 (11): S90-S94.
16. Curry M, Forns X, Chung RT, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013b; 58 (S1): 313A-317A.
17. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015; 148 (1): 108-117.
18. Forns X, Fontana RJ, Moonka D, et al. Initial evaluation of the sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent HCV following liver transplantation. *Hepatology* 2013c; 58 (S1): 730A-760A.
19. Saadoun D, Resche RM, Thibault V, et al. Peg-IFNa/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (5): 831-837.
20. Guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH. Secretaría de Salud, Consejo Nacional para la prevención y control del SIDA (Conasida), Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Centro Nacional para la Prevención y el control del VIH y Sida (Censida). Sexta Edición 2014.
21. Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, et al. Prevalence and predictors of hepatitis B virus co-infection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2013; 58 (2): 538-545.
22. Petta S, Camma C, Di M, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1136-1144.
23. Hung CH, Wang JH, Hu TH, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (18): 2265-2271.
24. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:7089-103.
25. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 21; 19(47):8963-73.
26. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
27. Younossi ZM, Stepanova M, Gerber L, et al. Improvement of central fatigue is associated with sustained virologic response (SVR) following sofosbuvir (SOF) containing regimens. *J Hepatol* 2014; 60 (1): S308.
28. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003; 39 (4): 620-627.
29. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014; 21 (Suppl 1): 60-89.
30. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (3): 203-232.
31. Encuesta nacional de adicciones 2011: drogas ilícitas http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_DROGAS_ILICITAS_.pdf
32. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, et al. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (Suppl 2): S39-S45.
33. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (Suppl 2): S80-S89.
34. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (Suppl 2): S105-S110.
35. Lambers FA, Prins M, Thomas X, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS* 2011; 25 (17): F21-F27.
36. Post JJ, Arain A, Lloyd AR. Enhancing assessment and treatment of hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (Suppl 2): S70-S74.
37. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2335-2342.
38. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014; 21 (5): 314-324.
39. Gane E, Kershenobich D, Seguin-Devaux C, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden – volume 2. *Journal of Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl. S1): 46-73.
40. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *Journal of Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl. S1): 26-45.

Abordaje de enfermedades hepáticas colestásicas

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”. México, D.F.

La colestasis es una incapacidad para la formación de bilis y/o su flujo, el cual se presenta asociado a fatiga, prurito e ictericia.

Las alteraciones hepáticas colestásicas pueden ser agrupadas en aquellas secundarias a obstrucción mecánica de la vía biliar a diferencia de aquellas condiciones médicas colestásicas sin obstrucción, estas últimas son caracterizadas por colestasis secundaria a daño de los conductos biliares intrahepáticos a nivel microscópico (p. Ej. cirrosis biliar primaria (CBP)), enfermedades infiltrativas (p. Ej. linfoma) o daño hepatocelular concomitante (daño hepático inducido por medicamentos (DHIM)). Una vez que se ha excluido la posibilidad de daño de la vía biliar obstructivo a través de exámenes de imagen, se requiere de un

adequado abordaje con pruebas de laboratorio y quizás biopsia hepática.

Las enfermedades colestásicas del adulto, que no son secundarias a la obstrucción de la vía biliar, comprenden a un amplio espectro de posibilidades diagnósticas. Entre las posibilidades diagnósticas, el DHIM puede ser la causa más común. Por otro lado, la CBP es una de las principales causas de enfermedad colestásica hepática en el adulto, siendo la colangitis esclerosante primaria (CEP) menos frecuente que ésta. Por convención, aquella colestasis que dura más de 6 meses es considerada crónica, la mayoría de las colestasis crónicas son intrahepáticas, sin embargo la CEP puede afectar conductos biliares intra y extrahepáticos (Tabla 1).

Tabla 1

Causas de colestasis intrahepática en el adulto
Colestasis hepatocelular
Sepsis, endotoxemia asociada a colestasis
Colestasis secundaria a hepatitis viral
Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica
Colestasis inducida por nutrición parenteral
Colestasis secundaria a daño hepático inducido por medicamentos (DHIM)
Alteraciones genéticas: colestásicas intrahepática del embarazo, porfiria eritropoyética
Enfermedades infiltrativas malignas (p. Ej. linfomas)
Enfermedades infiltrativas benignas (p. Ej. amiloidosis, sarcoidosis, enfermedades por depósito, etc.)
Síndromes paraneoplásicos
Malformaciones de la placa ductal (p. Ej. fibrosis hepática congénita)
Hiperplasia nodular regenerativa
Alteraciones vasculares: p. Ej. síndrome de Budd Chiari, enfermedad veno-oclusiva
Cirrosis hepática

Colestasis colangiocelular
Cirrosis biliar primaria (CBP AMA+/AMA-)
Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)
Síndromes de sobreposición (CBP y CEP con HAI)
Colangitis asociada a IgG4
Ductopenia idiopática del adulto
Malformaciones de la placa ductal: hamartoma biliar síndrome de Caroli
Fibrosis quística
Enfermedad injerto vs hospedero
Colangitis biliar secundaria

Tomado de (1)

FISIOPATOLOGÍA

Cualquier insulto hepático que dañe los organelos intracelulares en el hepatocito promoverá colestasis, el alcohol por mucho es el más frecuente agente agresor. A nivel de la membrana del canalículo biliar las sales biliares son transportadas por la bomba secretora de sales biliares; existen transportadores para la fosfatidil-colina (MDR3), las bilirrubinas y aniones orgánicos (MRP2).

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO QUE HABLEN DE COLESTASIS

La fosfatasa alcalina (FAlc) es una enzima que cataliza la hidrólisis de los ésteres de fosfato localizada en el borde la membrana del hepatocito que forma al canalículo biliar, no es una enzima específica de la función hepática ya que se encuentra también en placenta y hueso, un incremento de los niveles de esta enzima sin evidencia clara de hepatopatía debe llevar al médico a investigar el origen de esta elevación. Las enfermedades colestásicas aumentan los niveles de FAlc en el suero.

Como parte de este abordaje de estos padecimientos se pueden determinar los niveles de las isoenzimas de FAlc (hígado y hueso).

Los niveles de la γ-glutamil-transferasa, enzima con mayor especificidad hepática, localizada en el canalículo biliar hepático, son de utilidad para identificar el origen de

la elevación de la FAlc sin embargo, sus niveles se pueden encontrar elevados con el uso de sustancias que aumenten su producción como el alcohol y el uso de estrógenos.

Las bilirrubinas son productos de la degradación de la hemoglobina. Los hepatocitos la captan a través de transportadores, dentro de los hepatocitos, la bilirrubina es conjugada y excretada a los canalículos biliares a través del MRP2. Una vez en el lumen intestinal, la bilirrubina es degradada principalmente a urobilinógeno, el cual es reabsorbido y excretado vía renal. El aumento de los niveles de bilirrubinas en suero y su manifestación clínica (ictericia) resultan del aumento en su producción o disminución en su eliminación. La hipobilirrubinemia conjugada o directa (>50% del total de las bilirrubinas es conjugada) resulta de daño del parénquima hepático o de colestasis.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES (FIG. 1)

1.- Daño hepático inducido por medicamentos (DHIM)

La causa más común de colestasis en el adulto es la secundaria a uso de medicamentos o productos herbolarios, la cual puede progresar a un síndrome crónico de conductos evanescentes.²

El DHIM es un evento clínico raro, pero conlleva importante morbi-mortalidad, su incidencia anual es la población general es de 14-19 casos por 100 000 habitantes, aproximadamente 30% de ellos presentará

ictericia. Es una de las principales causas de falla hepática aguda.

La patogenia permanece sin ser completamente entendida. El daño hepático puede ser clasificado predecible o idiosincrático (no predecible). En el primer caso, el daño es dosis dependiente, tiene una alta incidencia y ocurre con una latencia corta (dentro de días a la exposición del fármaco); el uso del paracetamol es el ejemplo clásico. Por otro lado, el daño idiosincrático ocurre con una latencia variable (1 semana a 1 año o más), baja incidencia y puede o no estar relacionado con la dosis; la mayoría de los fármacos se asocia con reacciones idiosincráticas.

Establecer el diagnóstico de DHIM puede ser difícil, generalmente el estudio histopatológico es poco útil, ya que indica el tipo y grado de daño hepático más que el agente etiológico. Una clave importante para apoyar el diagnóstico de DHIM es la asociación temporal entre el inicio del medicamento y el desarrollo de las alteraciones hepáticas, asociado a la susceptibilidad individual (p. Ej. daño hepático pre existente, mayores de 50 años de edad, uso concomitante de alcohol, etc.), y el descartar razonablemente otras hepatopatías (la presencia de autoanticuerpos (antinucleares (ANAS) y anti músculo liso (ASMA)) representan todo un reto, ya que los fármacos pueden causar cuadros similares a la hepatitis autoinmune (HAI) y/o posiblemente ser el detonante del desarrollo de HAI en pacientes con susceptibilidad genética.³

Cada medicamento puede mostrar características clínicas , lo que puede ayudar a hacer el diagnóstico de DHIM, es decir el tipo daño hepático (hepatitis, colestasis o mixto), duración de la latencia a la presentación clínica, presencia o ausencia de hipersensibilidad mediada por inmunidad y la respuesta a la suspensión del fármaco. Sin embargo se debe reconocer que el mismo fármaco puede causar diferentes patrones de daño hepático. Se han propuesto varios puntajes que predigan la posibilidad de DHIM como el RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method).

El DHIM puede ser clasificado de acuerdo al patrón de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, éste puede ser predominio hepatocelular ($ALT > 3$ límite superior normal y relación $ALT/FALC > 5$), colestásico ($FALC > 2$ límite superior normal y relación $ALT/FALC < 2$) y mixto.

PATRÓN COLESTÁSICO DEL DHIM

Este tipo de daño puede ser debido a colestasis canalicular (resulta de la inhibición del transportador de bilirrubinas, p. Ej. asociado al uso de ciclosporina o estrógenos) o daño ductular, asociado más frecuentemente a la presencia de prurito e ictericia. La mortalidad parece ser menos frecuente que la asociada al daño hepatocelular (1-7.8%), el desarrollo de colestasis crónica puede resultar en ductopenia y rara vez cirrosis. Algunos reportes han mostrado que el daño hepatocelular asociado con el desarrollo de ictericia (ley de Hy) pueden ser indicativos de una mayor mortalidad atribuible a DHIM.

2.- Hepatopatías autoinmunes

La hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), y/o una sobreposición de dos o las tres entidades, son las tres principales hepatopatías con etiopatogenia autoinmune, las cuales difieren de acuerdo al daño inmunológico, patrón de inflamación y fenotipo clínico. Estas tres alteraciones tienen en común un curso progresivo, que puede desarrollar insuficiencia hepática aguda y/o crónica. En países occidentales esta entidad representa una causa importante para indicación de TH.

Este grupo de enfermedades también tiene un riesgo elevado de desarrollar CHC , con una incidencia variable, para HAI-1.9% por año, CBP- 4% a 12.3% a 10 años y CEP- 2% por año.¹⁹ El pronóstico de esta entidad es muy favorable con el trasplante, con una sobrevida variable que va de >70% a 10 años y una tasa de recurrencia del 20-40% en los siguientes tres años post trasplante.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (CBP)

Es una enfermedad que afecta más a las mujeres que a los hombres (9:1), se presenta con síntomas como fatiga, prurito y/o ictericia, pero la mayoría son asintomáticas al diagnóstico. Actualmente el diagnóstico se realiza con la combinación de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático (elevación de FALC de origen hepático por el menos 6 meses) y la presencia de anticuerpos anti-mitocondriales (AMAS tipo M2) en el suero (presentes en el 90-95% de los pacientes). También puede existir elevación de los niveles séricos de inmunoglobulina M (IgM), y al igual que otras condiciones colestásicas, los niveles de colesterol pueden estar elevados. La biopsia hepática no es esencial para el diagnóstico, pero permite evaluar la actividad de la enfermedad y el estadio de la misma, el principal papel de la biopsia hepática es identificar a los pacientes con alta sospecha de CBP pero con AMAS negativos.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (CEP)

Es una enfermedad crónica, colestásica, caracterizada por un proceso inflamatorio y fibrótico que afecta la vía biliar intra y extra hepática que afecta a individuos de aproximadamente 40 años de edad. Esta enfermedad produce estenosis y obliteración de los conductos biliares de forma irregular, es progresiva y lleva al paciente a desarrollar cirrosis hepática. Su etiología no es conocida, pero existe evidencia de susceptibilidad genética. Más del 80% de los pacientes con CEP tienen de forma concomitante colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI). El diagnóstico se realiza con la presencia de colestasis (elevación importante de FALC y γGT), estudio de imagen de la vía biliar (colangio-resonancia magnética o colangiopancreatografía endoscópica) con cambios de la vía biliar característicos (múltiples estenosis y dilataciones de la vía biliar). Los anticuerpos más frecuentemente reportados como positivos son los pANCAS (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo). No es necesaria la histología para realizar el diagnóstico, la

fibrosis concéntrica periductal es considerada altamente sugestiva de CEP, pero este hallazgo es poco frecuente.

HEPATITIS AUTOIMUNE (HAI) + CBP (SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN HAI-CBP)

Algunos pacientes se presentan con características tanto clínicas, bioquímicas e histopatológicas de ambas enfermedades, su fisiopatología es poco clara. Los pacientes con síndromes de sobreposición muestran un curso de la enfermedad diferente en comparación con los padecimientos aislados, la enfermedad predominante determina las características de presentación y el curso de la enfermedad.

En contraste con el síndrome HAI-CBP, los pacientes con CBP-HAI frecuentemente tienen cirrosis, y datos de hipertensión portal. Los criterios para identificarla han sido agrupados en el puntaje de "París" (Tabla 2); y requiere 2 de los siguientes tres puntos asociados a HAI: elevación de los niveles de la alanina amino transferasa >5 veces el valor superior normal, niveles de inmunoglobulina G (IgG) > 2 veces del valor superior normal o la presencia de ASMA, y en la biopsia hepática la presencia de hepatitis de interfase y 2 de los siguientes tres puntos asociados a CBP: niveles de FALC > veces del valor superior normal o niveles de γ-glutamil transpeptidasa > 5 veces el valor superior normal, positividad para AMA, y en la biopsia hepática la presencia de lesión obvia de los conductos biliares.⁴ Estos criterios tienen una sensibilidad del 92% y especificidad del 97%.

HEPATITIS AUTOIMUNE (HAI) + CEP (SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN HAI-CEP)

Los pacientes con síndrome de sobreposición entre CEP-HAI pueden responder menos a la terapia con corticoesteroides que los pacientes con HAI-CEP. Las características de esta población son cambios en la vía biliar de estenosis y dilataciones segmentarias detectadas por Colangio RM o CPRE y características clásicas de HAI (Tabla 2). Puede coexistir la presencia de CUCI.

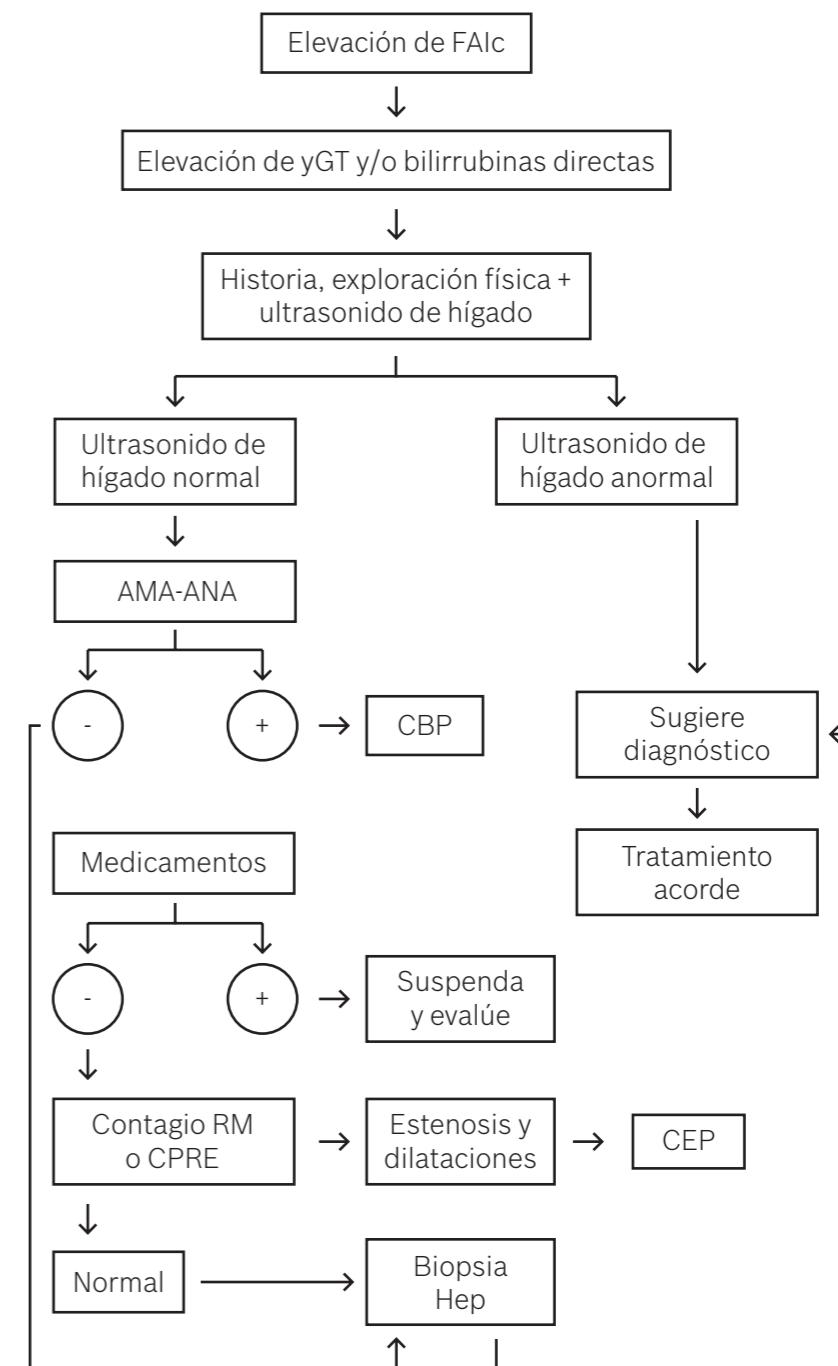
HEPATITIS AUTOINMUNE – COLESTÁSICA

Corresponde a una entidad donde existe predominio de daño colestásico (a diferencia del clásico daño hepatocelular de la HAI) en ausencia de características serológicas o histopatológicas de CBP y la presencia de estudios de imagen de la vía biliar normales (Tabla 2), probablemente conocida antes como colangitis autoinmune. El estudio histopatológico puede mostrar un infiltrado hepático denso de células linfo-plasmáticas a nivel portal y hepatitis de interfase.⁵

Tabla 2. Características de los síndromes de sobreposición en HAI

Síndrome de sobreposición	Alteración de pruebas de función hepática	Serología	Característica histológicas	Hallazgos en estudio de la vía biliar
HAI-CBP	*Consistente con los criterios de París (4) - Formas moderadas: FAlc < 2 veces el valor superior normal	AMA positivo	Hepatitis de interfase Colangitis destructiva	Normal
HAI -CEP	- AST/ALT > veces del límite superior normal - γ-globulinas e IgG > veces del límite superior normal - FAlc o γ-glutamil transpeptidasa > veces del límite superior normal	AMA negativos	Hepatitis de interfase Ductopenia Edema portal o fibrosis Colangitis fibrótica obliterativa (raro)	Estenosis de la vía biliar
HAI-colestásica	- AST/ALT > veces del límite superior normal - γ-globulinas e IgG > veces del límite superior normal - FAlc o γ-glutamil transpeptidasa > veces del límite superior normal	AMA negativo	Hepatitis de interfase Colangitis destructiva o pérdida de los conductos biliares	Normal

Fig. 1. Abordaje diagnóstico de las enfermedades colestásicas



FAlc: fosfatasa alcalina, CBP: cirrosis biliar primaria, CEP: colangitis esclerosante primaria, Colangio RM: colangio resonancia magnética

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ESAL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2009; 51:237-267
2. At Traif I, Lilly L, Wanless IR, et al. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) following clindamycin and trimethoprim sulfamethoxazole administration. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1230-1234
3. Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow up after idiosyncratic drug induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009;50:511-7
4. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autimmune hepatitis overlap síndrome. Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301
5. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap síndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013; 27:417.423

Gastro Trilogía

2 0 1 5

Epidemiología de hepatitis E en México

Dr. René Malé Velázquez

Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Hepatología

Director Médico, Instituto de Salud Digestiva y Hepática, Guadalajara, Jal.

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

México, D.F.

Dr. Daniel Ruiz Romero

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El virus de hepatitis E (VHE), es probablemente la causa más común de ictericia y hepatitis aguda en el mundo. En 1978 fue llamada “hepatitis epidémica no-A, no-B”, durante una epidemia en Kasmir (India). El virus se identificó en heces fecales de soldados soviéticos durante una epidemia en 1983, que afectó a las tropas rusas en Afganistán¹. El virus de hepatitis E pertenece a la familia de hepesviridae, género Herpesvirus, clasificado como un virus de ARN de una sola cadena y sentido positivo¹⁻⁵. El virus de hepatitis E afecta no solo a países en vías de desarrollo, sino también a países desarrollados. Si bien inicialmente se pensaba que la infección aguda (hepatitis aguda) era su presentación clínica más frecuente, actualmente se ha reconocido manifestaciones clínicas diferentes a la relacionadas con hepatitis aguda (neuralgias, Síndrome de Guillain Barre, artritis periférica etc.), siendo la hepatitis crónica la presentación más importante ya que afecta personas inmunosuprimidas, incluyendo pacientes sometidos a trasplante hepático⁵.

Cada año se registran aproximadamente 20 millones de casos de infección por VHE. El genotipo 1 es endémico, resultando en 70,000 muertes, en las que se incluye a 3000 recién nacidos. Esto pudiera ser una

cifra que subestime el impacto real del VHE en el mundo, ya que un estudio reciente, sólo en Bangladesh, la hepatitis E fue responsable de más de 1000 muertes en un año entre las mujeres embarazadas^{2,3}.

En México, dos brotes de hepatitis E se han reportado en dos comunidades de 1986 a 1987. Uno en la comunidad de Huitzila en el estado de Hidalgo, donde 94 casos de ictericia se encontraron entre sus 1,157 habitantes; dos pacientes murieron. El otro brote endémico ocurrió en la población de Telixtac en el estado de Morelos, donde 129 casos de ictericia por VHE se registraron entre sus 2,194 habitantes, reportándose la muerte de un paciente. Tres de dieciséis muestras de heces obtenidas de estos brotes se analizaron por microscopía electrónica, observándose la partícula del VHE de 32-34 nm. Los genotipos encontrados fueron principalmente el genotipo 2 y genotipo 3. Desde entonces no se ha reportado ningún otro brote de hepatitis E en México; sin embargo, nuestro país es considerado como zona endémica para el VHE (Figura 1) aunque su epidemiología continúa, hasta la fecha, la menos estudiada en México⁴.

POBLACIÓN EN RIESGO

El VHE afecta principalmente a adultos jóvenes entre 15 y 30 años de edad y en

raras ocasiones afecta a niños menores de 10 años⁵. En países no endémicos la población con mayor incidencia son los varones mayores de 40 años. El periodo de incubación es de 15 a 60 días, en promedio 40 días^{5,6,7}. La mayoría de las veces se autolimita y tiene muy baja mortalidad (0.07-0.6%), excepto en mujeres embarazadas donde la mortalidad alcanza el 25% cuando se encuentran en el tercer trimestre⁶. El VHE tiene una tasa de transmisión baja de 0.7 a 2.2%, siendo la transmisión de persona a persona poco frecuente^{6,8}.

La mayoría de los casos se relacionaban con viajes a zonas endémicas, sin embargo recientemente se ha documentado que la transmisión zoonótica (cerdos), representa un mecanismo importante de transmisión, tanto por la manipulación de animales contaminados, como por la ingesta de carne o hígado de animales afectados por la enfermedad^{8,9}.

El VHE se transmite por 4 rutas diferentes: ingesta de agua potable y alimentos contaminados, contacto con productos sanguíneos contaminados y transmisión vertical (madre-hijo)^{4,6}.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE GENOTIPOS DEL VHE

Se han logrado identificar cuatro genotipos del VHE, de acuerdo a diferencias en la secuencia del genoma de cepas virales de diferentes regiones del mundo. Los genotipos 1, 2 y 4 se han identificado en zonas de alta endemia y en las regiones consideradas hasta ahora como no endémicas se ha detectado el genotipo 3; los genotipos 1 y 2 son encontrados exclusivamente en humanos, mientras que los tipos 3 y 4 se han aislado en animales.

En México el principal genotipo aislado es el tipo 2; sin embargo se ha detectado en algunos casos el genotipo 3. Se ha documentado una alta prevalencia de anticuerpos IgG contra el VHE en hasta 81% de las muestras analizadas en granjas porcinas¹⁰. En el estado de Nuevo León en el periodo de 2010 a 2011 se analizaron 127 hígados de cerdo (87 obtenidos de rastros y 40 de

carnicerías) mediante PCR del VHE, en donde se observó que en el 19.5% (17 casos) de los hígados de rastros y 22.5% (9 casos) de carnicerías tenían resultados positivos. La secuenciación mostró 94-95% de homología con el genotipo 3; los resultados indican que el VHE circula en granjas porcinas del estado, lo que constituye una probable fuente de contaminación para los productos cárnicos porcinos¹¹. Es de llamar la atención que tanto en China como en México se han encontrado cepas virales comunes a humanos y porcinos (Tabla I). Este antecedente, junto con el hecho de que se han reportado casos de hepatitis por VHE en humanos después de comer carne cruda de animales salvajes, alertan acerca de la necesidad de realizar estudios epidemiológicos tanto en humanos como en porcinos que serán determinantes en el control de una posible transmisión zoonótica⁹.

SEROPREVALENCIA

Ya son casi 30 años desde el descubrimiento del VHE y, sin embargo, la literatura da testimonio de la gran inconsistencia entre las diferentes pruebas serológicas para la detección de anticuerpos de inmunoglobulina M y G (IgG e IgM anti-VHE), entre los que destaca el tiempo de duración de resultados positivos de IgG e IgM anti-VHE en áreas endémicas con infección aguda. Los resultados positivos se presentan desde 3 a 4 días del inicio de la infección y persisten positivos hasta por 5 meses¹²; por otra parte se ha informado una alta prevalencia de IgM anti-VHE en áreas no endémicas. Estos resultados contradictorios pueden deberse a la diversidad de los antígenos recombinantes del VHE utilizados por los diferentes ensayos para detectar anticuerpos del VHE y a las variaciones genéticas entre las diferentes cepas del VHE.

También se han informado falsos positivos en pacientes con pruebas IgM anti-VHE positivas, como por ejemplo en pacientes con factor reumatoide en suero positivo, así como la presencia de resultados falsos negativos para la determinación de VHE durante el seguimiento en sujetos con el RNA viral positivo. Debido a que las pruebas

serológicas tienen fallas, se supone que las tasas de prevalencia de la infección por VHE podría estar subestimadas en la mayoría de los estudios, debido a la falta de sensibilidad de los métodos utilizados⁴. Además, debemos de tomar en cuenta la baja sensibilidad de los anticuerpos IgM contra VHE que puede ser de solo el 27%, mientras que su especificidad es alta del 93%.

El estudio con mayor sensibilidad y especificidad y considerado como el estándar de oro, sobre todo en pacientes que desarrollan infección crónica, (inmunocomprometidos, receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes hematológicos, sujetos en quimioterapia o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana), es la determinación directa del ARN o carga viral del VHE. La determinación del virus de hepatitis E mediante PCR (polymerase chain reaction) es la prueba confirmatoria definitiva en áreas no endémicas, en pacientes sin manifestaciones hepáticas, y en sujetos en donde los resultados de anticuerpos son contradictorios y persiste la sospecha de la enfermedad. Por lo tanto, se considera la determinación de PCR del RNA de hepatitis E la prueba laboratorial más exacta para el diagnóstico y para determinar la epidemiología de la enfermedad, sin embargo, la baja accesibilidad de dicha prueba, es un factor determinante para que no exista un adecuado conocimiento de la prevalencia de la hepatitis E en diferentes regiones de México y del mundo¹².

La seroprevalencia de los anticuerpos contra el VHE ha sido estudiada en pacientes sanos en diferentes áreas geográficas. En México, Álvarez-Muñoz y colaboradores encontraron anticuerpos anti-VHE en 374 individuos menores de 30 años de edad (seroprevalencia de 10.5%), estimando la prevalencia de anticuerpos anti-VHE de 1.1% en niños entre 1 a 4 años. La seroprevalencia aumentó hasta 14.2% en sujetos de edades entre 26 y 29 años¹³.

Bernal y colaboradores, en el estado de Hidalgo, investigó la presencia de anticuerpos IgG anti-VHE en 363 voluntarios; 23 sujetos resultaron seropositivos (6.3%) pre-

dominando en hombres mayores de 50 años de edad de nivel socioeconómico bajo. Solo 3 individuos (13%) tenían historia de haber presentado un episodio de hepatitis viral aguda y 7 de los casos (30.4%) eran de Tulancingo, Hidalgo¹⁴.

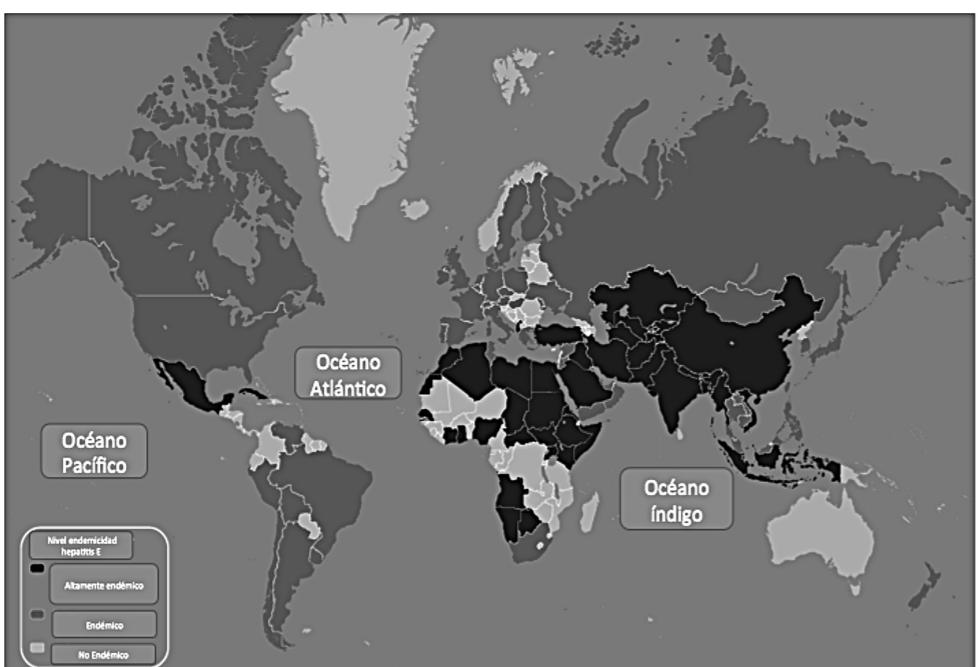
En el estudio de Redlinger y colaboradores analizaron anticuerpos IgG anti-VHE en 557 mujeres embarazadas de Texas y en 307 mujeres embarazadas en Ciudad Juárez, la seroprevalencia fue de 0.4% y 1.6% respectivamente¹⁵. Debido a la alta mortalidad del VHE (25%) en mujeres embarazadas, Alvarado-Esquível y colaboradores se dieron a la tarea de investigar en Durango la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE en 439 mujeres embarazadas de áreas rurales, las cuales estaban expuestas a bajas condiciones de higiene, que se caracterizan por consumir de agua no potable, vivir en un área con deficiente manejo de excretas, zoonosis, hacinamiento y consumo de leche no pasteurizada. Éste fue el primer estudio realizado en población mexicana en zonas rurales, considerándose éste, como otro factor de riesgo de transmisión del VHE. Se observó que 25 mujeres embarazadas (5.7%) presentaron anticuerpos anti-VHE positivos; en el análisis multivariado se asoció la seropositividad con el incremento de la edad (OR= 1.11), consumo de leche no pasteurizada (OR= 5.37) y hacinamiento (OR=2.36). Los resultados de este estudio deben de alertarnos ante las medidas de prevención contra la infección de VHE que deben de considerarse en sujetos en situaciones de pobreza que afecta principalmente a las zonas rurales¹⁶.

CONCLUSIONES

1. Se desconoce la prevalencia del Virus de Hepatitis E en México, sin embargo debido a los estudios efectuados en México, aunque estos sean limitados, es muy probable que la prevalencia sea elevada.
2. La Secretaría de Salud informa que aproximadamente un 12 a 14% de hepatitis virales se mantienen sin un diagnóstico específico. Por lo tanto, se debe considerar al VHE como diagnóstico probable.

3. La infección por virus de hepatitis E, debe considerarse en pacientes con hepatopatías agudas y crónicas en poblaciones de alto riesgo como mujeres embarazadas, inmunocomprometidos, receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes hematológicos, en quimioterapia o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.
4. Para el diagnóstico se recomienda determinar anticuerpos contra el VHE, sin embargo existe gran variabilidad en la exactitud de la determinación de anticuerpos IGM, por lo que la determinación del ARN o carga viral es el estándar de oro para el diagnóstico de infección por VHE, en casos de que persista la sospecha a pesar de resultados negativos.

Figura 1



Prevalencia VHE (MODIFICADO de <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-e#3831>)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367:1237-44.
2. World Health Organization. Global prevalence of hepatitis E: a systematic review. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf.
3. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ. Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2015; 372: 914-922.
4. Echevarría JM, González JE, Lewis-Ximenez LL, et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: a review. *J Med Virol*. 2013 Jun; 85 (6): 1037-45.
5. Ahmed A, Ali I A, Ghazal H, et al, Mystery of Hepatitis E Virus: Recent Advances in Its Diagnosis and Management. *Int J Hepatol* 2015; 2015:1-6.
6. Mateos Lindemann ML, Morales JG, Fernández-Barredo S, et al. Fulminant hepatitis E in a woman taking oral contraceptive medication. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82:12-5.
7. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *GASTROENTEROLOGY* 2012; 142: 1388-1397.
8. Mirazo S, Ramos N, Mainrdi V, et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2014; 6: 45-59.
9. Panduro A, Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública Méx* 2011; 53 suppl 1:S37-S45.
10. Cooper K, Huang FF, Batista L, et al. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *J Clin Microbiol*: 2005; 4:1684-1688.
11. Cantú-Martínez MA, Roig-Sagués AX, Cedillo-Rosales S, et al. Detección molecular del virus de la hepatitis E en hígados de cerdo destinados al consumo humano en el estado de Nuevo León, México. *Salud Pública Méx* 2013; 55: 193-195.
12. Aggarwal R, Diagnosis of hepatitis E. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 24-33.
13. Álvarez-Muñoz MT, Torres J, Damasio L, Gómez A, et al. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in Mexican subjects 1 to 29 years of age. *Arch Med Res* 1999; 3: 251-254.
14. Bernal Reyes R, Licona Solís JE. Seroepidemiology of hepatitis E in the State of Hidalgo. *Rev Gastroenterol Méx* 1996; 3:233-238.
15. Redlinger T, O'Rourke K, Nickey L, Martinez G. Elevated hepatitis A and E seroprevalence rates in a Texas-Mexico border community. *Tex Med* 1998; 5:68-71.
16. Alvarado-Esquível C, Sánchez-Anguiano LF y Hernández-Tinoco J. Hepatitis E virus exposure in pregnant women in rural Durango, Mexico. *Ann Hepatol.* 2014; 13(5):510-517

Tabla 1

GENOTIPO	HUMANO	PORCINO	ZONA GEOGRÁFICA
1	X		Asia, África.
2	X		México, Nigeria.
3	X	X	México, Tailandia, Argentina, EUA, Holanda, Grecia, España.
4	X	X	China.

Distribución geográfica de los genotipos del VHE humano y porcino. MODIFICADO Salud Pública Méx 2011;53 suppl 1:S37-S45.

Epidemiología de la hepatitis B en México

Dr. Badir Hernández Velázquez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario

"Dr. José Eleuterio González", UANL. Monterrey, N.L.

Dr. Carlos A. Cortez Hernández

Profesor del Servicio de Gastroenterología y Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL. Monterrey, N.L.

La infección por virus de Hepatitis B (VHB) a pesar de ser reconocida hace aproximadamente 40 años con la identificación de antígeno Australia¹, continúa siendo un problema de la salud de manera global. A pesar de la existencia de vacunas efectivas desde los 1980's se estima que cerca de 2 billones de personas a nivel mundial se han infectado por el VHB y en la actualidad 400 millones de personas padecen la infección crónica². Se calcula que en América Latina hay 400,000 nuevos casos cada año³.

En México, las hepatitis virales continúan siendo una de las principales causas de daño hepático. La Secretaría de Salud informó un total de 192,588 casos entre los años 2000-2007 de los cuales un 6% correspondía a VHB⁴ con predominio de pacientes en edad productiva.

El VHB es un ADN virus de la familia Hepadnaviridae. Se transmite eficientemente vía sanguínea y por fluidos corporales de personas infectadas. La prevalencia e incidencia no siguen un patrón uniforme de endemidad en Asia (excluyendo Japón) y la mayor parte de África existe alta prevalencia (>8%) con un riesgo a lo largo de la vida de adquirir la infección de un 60-80%, la cual también se presenta en poblaciones indígenas del Amazonas en Sudamérica y Alaska en Norteamérica, en estas áreas la transmisión perinatal es el principal modo de contagio. Así mismo existen zonas con prevalencia intermedia (2-7%) como Europa, norte de África, India y Medio Oriente. En zonas de baja prevalencia (<2%) la infección ocurre principalmente a través de la transmisión sexual o parenteral. México

se ubica en esta zona junto con Estados Unidos, Canadá, ciertas partes de Sudamérica y Australia, sin embargo recientemente se ha demostrado que en nuestro país existen grupos indígenas con alta endemidad al igual como ocurre en el centro y Sudamérica. En un estudio⁶ en una población rural del norte de Chihuahua se encontró una prevalencia de 6.6% para anti-HBc, sin embargo en estas poblaciones rurales se sabe que existe una distribución heterogénea pudiendo llegar a más del 50% de prevalencia en las comunidades de Cuambio y Calera en Guerrero⁷.

Ya que la población indígena en México excede los 12 millones, el impacto epidemiológico que conlleva podría ubicar al VHB incluso con mayor prevalencia que la estimada para el Virus de Hepatitis C. Los estudios epidemiológicos más recientes⁸ muestran que en el país existen al menos tres millones de personas adultas que se han infectado (anti-HBc positivos) y de estos un mínimo de 300,000 portadores activos que podrían requerir tratamiento; cifra que podría aumentar a un millón de portadores activos si incluimos a la población indígena⁹.

Un estudio publicado en el 2007¹⁰ que calculó la prevalencia de VHB basado en una muestra probabilística de la población en México de 12,014 adultos, mostró una seroprevalencia anti-HBc de 3.3% (IC5% 2.8-3.9) y de 0.21% para HBsAg como marcador de infección crónica. Las variables encontradas para el riesgo de tener la infección fueron edad (mayor edad), analfabetismo, mujeres con antecedentes de

óbitos y los habitantes del sur del país que concuerdan con los factores de riesgo encontrados en otros estudios epidemiológicos⁸ en México donde la actividad sexual, exposición a fluidos corporales contaminados y equipo quirúrgico contaminado es el principal vía de transmisión, los últimos dos en especial en hospitales rurales.

En México se han reportado prevalencias altas de infección por VHB en poblaciones de alto riesgo. En trabajadoras sexuales se encontró prevalencias de 8.2-6.3% para anti-HBc y 1.2% para HBsAg^{11,12}. En un hospital psiquiátrico¹³ se reportaron prevalencias del 7.1% misma que para pacientes en hemodiálisis¹⁴, en trabajadores de la salud¹⁵ de 1.2% para HBsAg.

Para el 2009 se notificaron en nuestro país 854 casos de infección de VHB con una incidencia nacional de 0.8 por cada 100,000 habitantes, los estados con mayor incidencia fueron; Quintana Roo con 5.5, Yucatán con 4.1, Sinaloa 4.0, Distrito Federal 1.7, Colima 1.0. De acuerdo a la distribución por sexo, los hombres reportaron 67.7% de los casos y las mujeres el 32.3%¹⁶.

El genoma del VHB es aproximadamente de 3.2kb, hecho de un ADN de doble cadena confinado con una nucleo capsid fenestrada (proteína core) envuelta en una membrana que contiene tres proteínas del antígeno de superficie (Antígeno de Superficie de VHB grande, mediano y pequeño). Basado en la divergencia genómica, el VHB es clasificado en 10 genotipos, designados de la A a la J y numerosos subtipos. Esta clasificación es definida como una divergencia en la secuencia genómica igual o mayor al 8%^{17,18}.

La endemidad y los resultados clínicos de la población nativa y de los mestizos mexicanos están asociados con el predominio de genotipo H en más del 90% de los casos, seguidos por los genotipos A, D y G. El genotipo A es el que se detecta en la mayoría de las infecciones agudas y co-infecciones además con cargas virales altas, en contraste con el genotipo D que se manifiesta con carga viral mínima o indetectable¹⁹. La presentación clínica de los

pacientes infectados por VHB genotipo H usualmente es asintomática siendo la infección oculta una manifestación frecuente. Esta situación pudiera ser atribuida a la rápida resolución de la enfermedad, asociado con las características genéticas del propio virus y el huésped. Recientemente en un estudio de grupos indígenas mexicanos se reportó diferencias en los niveles séricos de citocinas los cuales pudieran distinguir a aquellos con hepatitis B oculta/genotipo H de los pacientes que resolvieron la infección por VHB. Estos resultados sugieren que la expresión de citocinas junto con la respuesta inmune específica puede influenciar la severidad de la hepatitis B¹⁹.

En México se ha descrito que la seroprevalencia se ha mantenido baja o estable desde 1976⁸. La baja sensibilidad y especificidad de las pruebas inmunológicas actuales que están diseñadas para genotipos distintos al H (A y D) el cual predomina en nuestro país pudieran influenciar la baja seroprevalencia en nuestro medio⁹, además el hecho de que se haya mantenido estable, contrario a lo que ocurre en Estados Unidos en donde la tasa de infecciones por año ha disminuido un 82% desde 1991 por la implementación de programas nacionales²⁰ y específicamente a la vacunación, indican que todavía hay que poner énfasis en atacar los factores de riesgo de la población.

La vacunación es la medida más efectiva para prevenir a los individuos de contraer la infección por VHB²¹. En 1991 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que para el año 1997 todos los países introdujeran una política universal de vacunación en contra de la hepatitis B para prevenir y controlar de manera global la infección por este virus y sus secuelas a largo plazo²². Para el 2012, 94% (183) de los países miembros de la OMS habían iniciado un programa de vacunación para la Hepatitis B, con un porcentaje de cobertura para la tercera dosis de la vacuna en infantes del 79%²¹.

El resultado de la implementación efectiva de los programas universales de vacunación para la hepatitis B es claramente notorio

con la experiencia de Taiwan²³, un país con extrema alta prevalencia en donde su programa de más de 30 años nos arroja información invaluable para el resto del mundo. La prevalencia en este país para HBsAg en niños menores de 15 años disminuyó de 9.8% para 1984 a 0.7% en el año 1999. La incidencia anual promedio de hepatocarcinoma entre niños de 6-14 años de 1981-1986 era de 0.7/100,000, mientras que para 1994 fue de 0.36/100,000 habitantes. En el 2004, la incidencia por grupos de edad 6-9, 10-14, 15-19 años fue de 0.15, 0.19 y 0.16 por 100,000 habitantes respectivamente. Esta información indica de manera clara que la vacuna de la hepatitis B es la primera vacuna contra el cáncer en humanos^{24,25}.

En México no hay cifras exactas del impacto que ha tenido los programas de vacunación para el VHB, sin embargo en Estados Unidos, un país con baja endemidad como el nuestro, se publicó de manera reciente un estudio²⁶ de prevalencia de VHB que comparaba la situación previa a la vacunación con la situación actual (1988-1994/ 1999-2006). Cabe mencionar que en Estados Unidos las estrategias para eliminar la transmisión de VHB se iniciaron en 1991, las cuales incluían vacunación universal para niños, tamizaje de VHB a todas las mujeres embarazadas, profilaxis post exposición, vacunación de adultos con riesgo alto de infección. Tales medidas se han implementado en México, algunas de ellas

con amplia cobertura y otras con cobertura reducida¹⁰. En este estudio se encontró una prevalencia menor en el periodo post vacunación de 5.4% a 4.7% sin alcanzar la diferencia estadística. Sin embargo cuando se analizó los resultados por grupos de edad se observó una reducción significativa en el grupo de 6-19 años, con reducción de la prevalencia de 1.9% al 0.6%. En adultos jóvenes (20-49 años) igualmente se encontró una reducción significativa de 5.9 a 4.6% pero estos mismos cambios no se observaron en la población mayor de 50 años²⁶.

En 1999 se incorporó en México la vacunación contra el virus de la hepatitis B como parte de la vacuna pentavalente (DPT + VHB + Hib) la cual se aplica a los dos, cuatro y seis meses de edad. Esta intervención previene en especial la transmisión perinatal y durante la niñez, por lo que el efecto de las acciones en el adulto requiere un lapso mayor de 20 años¹⁰.

Por último se debe mencionar que es importante fortalecer la epidemiología de las hepatitis virales y continuar con las acciones de prevención de las enfermedades de transmisión sexual e intensificar la vacunación en niños adolescentes y grupos de alto riesgo, además de incrementar la regulación de sangre segura¹⁰ sobre todo en el medio rural para así lograr incidir aún más en la prevención de la infección VHB y sus complicaciones a largo plazo.



Figura 1. Prevalencia del virus de Hepatitis B. HBsAg indica Antígeno de Superficie de Virus Hepatitis B.
Adaptado de Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 2013.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1984; 191: 547-549.
- Kowdley KV, Wang CC, Welch S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born living in the United States by country of origin. *Hepatology* 2012;56:422-433.
- Dehesa-Violante M, Núñez-Nateras R. Epidemiology of Hepatitis Virus B and C. *Archives of Medical Research* 2007;38:606-611.
- Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE). Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/mx/anuario/html/anuarios.html>
- Tran T, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8:255-266.
- Cisneros-Castolo M, Hernández-Ruiz L, Ibarra-Robles I. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection and Related Risk Factors in a Rural Community of Mexico. *Am J Trop. Med. Hyg.* 2001; 65: 759-763.
- Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, Conde-González C. Heterogeneous distribution of hepatitis B serological markers in rural area in Mexico. *Salud Pública Méx* 2011;53:26-31.
- Román S, Panduro A, Aguilar-Gutiérrez Y. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with low incidence of HBV-related liver cirrosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatol Int* 2009; 3:343-355.
- Panduro A, Escobedo-Meléndez G, Fierro NA. Epidemiología de las Hepatitis Virales en México, *Salud Pública Méx* 2011;53:37-4.
- Valdespino J, Conde-González C, Olais-Fernández G. Prevalencia en Mexico de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Pública Méx* 2007;49:402-411.
- Hyams KC, Escamilla J, Lozada-Romero R. Hepatitis B infection in a non-drug abusing prostitute population in Mexico. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:527-531.
- Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, Conde-González C. Low prevalence of hepatitis B markers among Mexican female sex workers. *Sex Transm Infect* 1998;74:448-450.
- Alvarado-Esquível C, Arreola-Valenzuela MA, Mercado-Suárez MF. Hepatitis B virus infection among inpatients of psychiatric hospital in Mexico. *Clin Pract Epidemiol Mental Health* 2005; 1:10.
- Paniagua R, Villasis-Keever A, Prado-Uribe M. Elevated Prevalence of Hepatitis B in Mexican Hemodialysis Patients. A Multicentric Survey. *Archives of Medical Research* 2010;41: 251-254.
- Kershenobich D, Hurtado R, Collawn C. Seroprevalencia de marcadores virales de hepatitis B en profesionales de la salud. Estudio multicéntrico en México. *Rev Invest Clin* 1990; 42:251-257.
- Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales. www.salud.gob.mx/www.dgepi.salud.gob.mx. 2012.
- Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-58.
- Román S, Abrego J, Fierro NA. Hepatitis B virus infection in Latin America: A genomic medicine approach. *World J Gastroenterol* 2014; 23: 7181-7196.
- Fierro NA, Román S, Realpe M, et al. Multiple cytokine expression profiles reveal immune-based differences in occult hepatitis B genotype H-infected Mexican Nahua patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106:1007-1013.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Viral Hepatitis. <http://www.cdc.gov/hepatitis>.
- Locarnini S, Hatzakis A, Ding-Shinn C. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *Journal of Hepatology* 2015;62:76-86.

22. Zanetti A, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. *Vaccine* 2008;26:6266-6273.
23. Ni YH, Huang LM, Chang MH. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact for future strategies. *Gastroenterology* 2007; 132: 1287-93.
24. Chang M-H, You S-L, Chen C-J. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20 years follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-55.
25. Romano L, Paladini S, Van Damme P. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:2-7.
26. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W. The Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the United States in the Era of Vaccination. *The Journal of Infection Diseases* 2010;202:192-201.

Hepatitis B: ¿Cuándo y cómo tratarla?

Dr. Eduardo R. Marín López

Dra. Nora María Marín Rentería

Hospital Ángeles Puebla, Hospital para el Niño Poblano, S.S.
Puebla, Pue.

INTRODUCCIÓN

Hace casi 50 años desde que Baruch Blumberg¹ y sus colaboradores reportaron la asociación de un nuevo antígeno-anticuerpo en un ensayo de difusión entre la sangre de un aborigen Australiano (HBsAg) y sangre de pacientes hemofílicos politransfundidos (anti-BsAg). Este evento sin duda llevó al desarrollo de una constelación de sucesos y desarrollo de herramientas de vigilancia, tratamientos y vacunas que han modificado el curso de una enfermedad infecciosa que anteriormente era de difícil control y pobre respuesta terapéutica. Ahora los nuevos medicamentos para tratar esta infección han cambiado el curso de la hepatitis B (HVB) y los resultados son más efectivos. A la fecha se han publicado cuatro versiones de "Las Guías de Manejo en Hepatitis B Crónica"².

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El virus humano de la HVB es un miembro de la familia del Hepadnavirus y ha sido clasificado geográficamente en 19 genotipos de las letras A a J y que a su vez han sido subdivididos en 40 sub-genotipos³. El virus se transmite con la sangre u otros fluidos de sujetos infectados. Las vías comunes de transmisión incluyen la perinatal, infecciones inadvertidas en la infancia, tatuajes, perforaciones, contacto sexual, transfusiones de sangre y sus productos, drogadicción endovenosa, prácticas de inyecciones no seguras y personal de la salud.

La historia natural es variable. HVB produce hepatitis aguda y crónica que progresan a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular

(CHC). Se conoce muy bien que la edad de adquisición de HVB está estrechamente relacionada con el curso de la cronicidad; la infección temprana lleva 90% de cronicidad, en tanto los adultos infectados, menos del 10% de pacientes con infección aguda evolucionan a infección crónica, y ésta puede subdividirse de acuerdo a la replicación viral y a la fuerza de la reactividad inmune del huésped en cuatro fases^{4,5}:

1. Fase de inmunotolerancia caracterizada por la presencia de HBsAg, niveles altos de HVB-DNA, alanino-aminotransferasa (ALT) normal, pero sin evidencia de enfermedad activa.
2. Fase de aclaramiento inmune con presencia de HBeAg con elevados niveles de HVB-DNA y fluctuaciones de los niveles de ALT.
3. Fase de portador inactivo sin HBeAg y con presencia de anti HBe, niveles bajos o no detectables de HVB-DNA, ALT normal y ninguna evidencia y/o mínima inflamación en la biopsia hepática.
4. La fase de reactivación se caracteriza por la presencia de HBeAg, intermitente y persistente incremento de los niveles de ALT y HVB-DNA e inflamación y actividad en la biopsia hepática.

Conocer la historia natural de la enfermedad permite el planteamiento de esta descripción, de cuándo iniciar el tratamiento y cómo hacerlo bajo qué lineamiento. Las guías para HVB; la Norteamericana² American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), la Europea⁶ European association for Study of the Liver (EASL) y la asiática⁷ Asian Pacific Association for Study of the Liver (APASL) se basan en:

Estado clínico, serología de HVB-DNA y niveles de ALT, estado del HBsAg y la histología, si es que está disponible.

¿CUÁNDO Y A QUIÉNES DEBEMOS TRATAR?

Indicaciones del tratamiento

Las guías recomiendan que el tratamiento deba iniciarse lo antes posible en aquellos pacientes en donde la enfermedad hepática pone en peligro la vida del paciente. La presencia de insuficiencia hepática aguda, cirrosis descompensada, exacerbación grave de HVB crónica independientemente de los niveles de HVB-DNA y ALT. En los pacientes en lista de espera para trasplante de hígado, la supresión viral disminuye el riesgo de recurrencia post trasplante hepático. En pacientes con cirrosis compensada y con DNA > de 2000 UI/mL independiente del nivel de ALT la AASLD y APASL recomiendan iniciar terapia anti viral^{2,7}, en contraste la EASL⁶ recomienda tratar a pacientes con cualquier nivel en suero de HVB-DNA. Existe suficiente evidencia de que el tratamiento a largo plazo con análogos nucleos(t)idos no sólo previenen la progresión de la enfermedad sino también revierten la fibrosis y cirrosis. Lamivudina en un estudio controlado en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis con HBsAg + y alta replicación de HVB_DNA > 150, 000 UI/mL demostró disminución en la progresión de la enfermedad⁹.

Las guías están en acuerdo que el tratamiento debe iniciarse en pacientes no cirróticos con niveles de DNA > 20,000 UI/mL y persistente elevación de amino transferasas y actividad moderada a severa o fibrosis en la biopsia hepática, sin embargo las guías difieren en la necesidad de biopsia hepática. ¿Pero qué ocurre en el mundo real y en la práctica clínica?. El estudio de Anna Lok en la Universidad de Michigan muestra que ellos inician el tratamiento tan pronto reconocen que el paciente puede tener falla hepática aguda, incluso hepatitis B aguda agresiva de curso prolongado con ictericia severa o coagulopatía, descompensación severa de HVB crónica, descompensación de cirrosis e independiente de niveles HVB_DNA y ALT. Este grupo analiza y define

que aquellos enfermos que rehúsan las biopsias hepáticas, se opta por US, marcadores de fibrosis por laboratorio y niveles de plaquetas¹⁰.

En resumen, las indicaciones de tratamiento se basan en⁶:

- Niveles elevados de ADN-HVB en suero
- Niveles de ALT en suero
- Gravedad de la enfermedad hepática

¿CÓMO TRATAR A LOS PACIENTES CON HVB CRÓNICA?

Antivirales actuales

En las últimas dos décadas, siete medicamentos han sido aprobados para el tratamiento de la HVB; dos fórmulas de Interferón (IFN): convencional y pegilado (IFNPeg) y cinco nucleos(t)idos: lamivudina, telbivudina, entecavir, adefovir y tenofovir.

Interferón

El interferón convencional fue usado entre 1970 y 1980 en dosis altas entre 3 a 7 días a la semana por 4 a 16 semanas. Ha sido substituido por IFNPeg semanal. Los resultados a un año de tratamiento con IFNPeg con o sin Lamivudina muestran una buena respuesta en pacientes HBsAg con seroconversión de 29% a 32% y de 3% a 7% de pérdida del antígeno de superficie después de 24 semanas de tratamiento¹¹. Pacientes con genotipo A y B, niveles altos de ALT y carga viral baja con índices de actividad altos son predictores de respuesta al tratamiento en pacientes HBsAg positivos. Los efectos adversos de IFNPeg y la vía de administración son un cuestionamiento importante, sin embargo recientemente se ha reactivado el uso de IFNPeg en pacientes selectos¹², más aún, se ha utilizado la combinación de IFNPeg con tenofovir o entecavir.

Análogos Nucleos(t)idos

Estos medicamentos han cambiado la historia en el manejo de la HVB porque pueden ser administrados por vía oral, tienen alta potencia antiviral y pocos efectos adversos. Un problema es la resistencia antiviral que pueden desarrollar. Los pacientes que nunca han recibido estos medicamentos tienen una tasa de resistencia

a 5 años de 1.2% y 0% para entecavir y tenofovir respectivamente¹¹. Después de 5 años de tratamiento con tenofovir, 74% de los pacientes en quienes se había demostrado cirrosis al ingreso del estudio había desaparecido la cirrosis en las biopsias de seguimiento¹³.

Lamivudina fue el primer medicamento utilizado como nucleósido análogo en HVB. Los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos de Norteamérica utilizaron un nucleósido Fialuridina previamente con resultados trágicos debido a falla hepática fulminante, por lo que tuvieron que retirar inmediatamente el medicamento en la fase de estudio de tal manera que el uso de Lamivudina (LMV) provocó expectativas. Los resultados de los principales tratamientos en pacientes HVB crónica HBsAg+ a 6 y 12 meses (48-52 semanas) o IFNPeg a 12 meses (48-52 semanas) y nucleos(t)-idos análogos mostraron los siguientes resultados: 100 mg diarios de LMV mostró seroconversión anti HBe entre 16% y 17%, disminución de ADN-HVB < 60-80 UI/ml en 36%-44%, normalización de ALT en 41%-72% y pérdida de HBsAg de 0-1%^{14,15}. La telbivudina¹⁵ 600 mg/día: 22%, 60%, 77% y 0.5% respectivamente. Entecavir¹⁶ 0.5 mg/día: 21%, 67%, 68% y 2% respectivamente. Adefovir¹⁷ 10 mg/día: 12-18%, 13-21%, 48-54% y 0% respectivamente y finalmente tenofovir¹⁷ 245 mg/día: 21%, 76%, 68% y 3% respectivamente.

Aunque las diferencias son pequeñas, en cuanto las guías internacionales existen ciertas diferencias en las recomendaciones de a quién y con qué agente antiviral, por ejemplo: algunas de las recomendaciones de tratamiento para hepatitis B de la AASLD¹¹:

HBeAg+ con HVB-ADN-PCR > 20,000UI/mL ALT < 2x:

- Observar, considerar tratamiento si hay elevación de ALT, considerar biopsia de hígado con persistencia de ALT elevada o historia familiar de CHC.
- Tratar si la biopsia muestra inflamación significativa o fibrosis.

HBeAg+ con HBV-ADN-PCR > 20,000 UI/mL ALT > 2x:

- Observar 3-6 meses y tratar si no hay pérdida espontánea del HBeAg
- Considerar biopsia hepática previa al tratamiento si está compensado
- IFNPeg, LMV, ADV, ETV; TNF, LdT como terapia inicial
- LMV y LdT no usarla para altas tasas de resistencias a los medicamentos
- Punto final de tratamiento: seroconversión HBeAg a Anti HBeAg
- IFNPeg 16 semanas
- LMV/ADV/ETV/LdT/TDF> mínimo 1 año y continuar al menos 6 meses hasta obtener seroconversión HBeAg

HBeAg- > 2,000 UI/mL , ALT1- >2x:

- Considerar biopsia hepática y tratar con actividad histológica moderada a severa con necroinflamación o fibrosis significativa

HBeAg +/- HVB-DNA-PCR indetectable, Cirrosis:

- Compensado observar
- Descompensado: referir para trasplante hepático

CÓMO MANEJAR RESISTENCIA ANTIVIRALES EN HVB

La prevención

Es importante evitar tratamientos innecesarios. Iniciar tratamiento con antivirales potentes que tengan un grado bajo de resistencia o bien usar tratamiento combinado. Conectar rápidamente a terapia alternativa en pacientes con historia de resistencia temprana a otros medicamentos.

Vigilancia

Con pruebas de ADN_HVB_PCR cada 3-6 meses durante el tratamiento, cerciorarse que tienen adherencia al tratamiento en paciente con recaídas. Confirmar resistencia realizando genotipificación.

Tratarlos con:

- Resistencia-Lamivudina- agregar ADF o TNF, suspender LMV y conectar con truvada (Emtricit+TNF)

- Resistencia-Adefovir- agregar LMV, suspender ADF, Conectar con truvada* o conectar o + entecavir
- Resistencia-Entecavir- Conectar con tenofovir o truvada*
- Resistencia-Telvividina- agregar adefovir o tenofovir, suspender telbivudina y conecta con truvada
- Los pacientes co-infectados con VIH pero puede llevar a cirrosis
- La meta del tratamiento anti viral es reducir el riesgo de infecciones y desarrollo de CHC
- La respuesta al tratamiento disponible en niños es parcial y limitado a grupos específicos
- El tratamiento en niños y adolescentes debe ser evaluado en costo beneficio, costo efectividad y riesgos beneficios

Poblaciones especiales

Existe poca información para el tratamiento de la co-infección HVB/HVC y las guías no ofrecen recomendaciones hasta este momento. Los estudios con IFN Peg + RBV no muestran diferencias en la respuesta virológica sostenida. La co-infección por HDV muestra que dosis altas de IFN a 3 MU x 3 días a la semana por un año puede tener beneficios en pacientes con HDV crónica.

La co-infección con HBV/VIH las recomendaciones son que pacientes que no reciben tratamiento HAART pueden recibir IFN Peg + RBV o adefovir, una alternativa es LMV+TNF o emtricitabina o + tenofovir, pacientes resistentes a LMV agregar tenofovir.

En México, la frecuencia de HVB crónica no es conocida existen pocos informes sobre su verdadera prevalencia. Se ha desarrollado un consenso publicado en México¹⁸ y la seroprevalencia es de 0.32-0.52% con base a los reportes del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.

Existen estrategias para el control de la hepatitis B en países desarrollados donde la infección es prevalente¹⁹.

HEPATITIS B EN NIÑOS Y ADOLESCENTES²⁰

- La incidencia en niños y adolescentes ha declinado en las últimas dos décadas en países donde la inmunización universal ha sido implementada
- Los recién nacidos, infantes y niños pequeños son de alto riesgo para adquirir la infección
- La reducción en la transmisión materno-fetal está basada en la inmunización activa al nacimiento
- La hepatitis crónica en niños es baja

En resumen, el tratamiento de la hepatitis B crónica ha tenido un cambio importante en los últimos 10 años.

1. Debe siempre individualizarse para cada enfermo
2. Debe tomarse en cuenta el costo
3. Los riesgos por la medicación oral han superado la toxicidad de los interferones
4. La co-infección con HCV es un problema actual
5. La co-infección con virus de inmunodeficiencia humana tiene mejores alternativas y buena respuesta
6. Los pacientes descompensados deben ir a Trasplante
7. La vacunación previene la enfermedad y debe enfatizarse su aplicación en México
8. La vigilancia estrecha, apego al tratamiento y estudio sistemático previene la aparición de CHC
9. Los niños y adolescentes son grupos diferentes a los adultos
10. La mejor investigación de la seroprevalencia debe aumentar en México para conocer su verdadera incidencia
11. La hepatitis B oculta es una forma de presentación que se observa en México al igual que el genotipo H

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blumberg, B.S., Alter, H.J., and Visnich, S. A "New" antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965; 191: 541-546
2. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507- 539.
3. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of human hepatitis B virus. *Hepatol Reser* 2010;40:14-30
4. Lok, A.S. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1586-1594
5. Fatovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B:special emphasis on progression and prognostic factors. *J Hepatolo* 2008;48:335-352
6. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57: 167-185
7. Liaw, Y.F., Kao, J.H., Piratvisuth, T. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*. 2012; 6: 531-561
8. Papatheodoridis, G.V., Cholongitas, E., Archimandritis, A.J. et al. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int*. 2009; 29: 1294-1305
9. Liaw, Y.F., Sung, J.J., Chow, W.C. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1521-1531
10. Suna Y, Taalat N, Lok AS. Management of heptitis B: Our practice and how it relates to guidelines. *Clin Gastro hepitol* 2014;12:16-26
11. Yapali, S., Talaat, N., and Lok, A.S. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 16-26
12. Sarri, G., Westby, M., Birmingham, S., Hill-Cawthorne, G., and Thomas, H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013; 346: f3893
13. Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I.M. et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013; 381: 468-47
14. Lau, G.K., Piratvisuth, T., Luo, K.X., Marcellin, P., Thongsawat, S., Cooksley, G. et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2682-2695
15. Lai, C.L., Gane, E., Liaw, Y.F., Hsu, C.W., Thongsawat, S., Wang, Y. et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2576-2588
16. Chang, T.T., Gish, R.G., de Man, R., Gadano, A., Sollano, J., Chao, Y.C. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1001-1010
17. Marcellin, P., Heathcote, E.J., Buti, M., Gane, E., de Man, R.A., Krastev, Z. et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2442-2455
18. Marín-López ER y Grupo de Consenso de Hepatitis. Primer consenso nacional de hepatitis B Crónica. *Rev Gastroenterol Méx* 2005;70:490-503
19. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol* 2015; 62: S76-S86
20. Pagnelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 2012;57:885-896

Epidemiología de las enfermedades hepáticas en México

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

"Salvador Zubirán". México, D.F.

Para analizar la epidemiología de las enfermedades hepáticas en México me enfocaré principalmente al análisis de la epidemiología de la cirrosis hepática que es la etapa terminal de la mayoría de las enfermedades crónicas del hígado, con particular interés en los factores causales y las complicaciones de esta enfermedad. La cirrosis hepática se divide en términos generales en dos estadios, una fase denominada como compensada en la que puede haber ausencia o presencia de varices esofágicas a pesar de que el enfermo esté asintomático y una segunda fase conocida como descompensada que se define por complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática, que se puede ver agravada por sangrados recurrentes de gastropatía congestiva o varices esofágicas, ascitis refractaria, hiponatremia y/o síndrome hepatorenal). La valoración adecuada del pronóstico es de suma importancia para la clasificación individual de un paciente. Se usan en términos generales dos clasificaciones, la escala de Child Pugh y el sistema de puntuación MELD (Model End Stage Liver Disease).

La cirrosis hepática es una importante causa de morbilidad y mortalidad global, responsable de aproximadamente el 2% de la mortalidad mundial¹, siendo los principales factores de riesgo, el consumo excesivo de alcohol y las hepatitis B y C. Cada vez es más frecuente que se identifiquen casos en que la etiología sea por esteatohepatitis no alcohólica como responsable de los pacientes previamente catalogados como cirrosis criptogénica². Otras causas de cirrosis hepática incluyen a la cirrosis biliar primaria, la cirrosis biliar secundaria resultado

de lesiones necroinflamatorias, procesos congénitos o metabólicos o comprensión extrínseca de las vías biliares que producen un síndrome de colestasis crónica, la cirrosis cardíaca por insuficiencia congestiva crónica del lado derecho, la hemocromatosis por un trastorno hereditario del metabolismo del hierro, las hepatitis autoinmunes, la enfermedad de Wilson por acumulación de cobre o la deficiencia de alfa 1 antitripsina que afectan a pacientes jóvenes.

La mortalidad por cirrosis hepática estandarizada por edades en 1980 en México era de 45.9 (35.6 - 57.0) por 100,000 habitantes, misma que disminuyó en 2010 a 38.3 (30.7 - 47.5) por 100,000 habitantes, siendo la más alta en la región latinoamericana. La cirrosis hepática era la 4^a causa de mortalidad en México en 2010, siendo responsable del 18% de las muertes en el género masculino con edades entre 40 y 49 años³.

Si bien la cirrosis hepática suele manifestarse predominantemente en la cuarta o quinta década de la vida, no es sin embargo excepcional que un paciente sea portador de una cirrosis durante muchos años y que esta se manifieste en edades más tardías o incluso sea un hallazgo de autopsia. La cirrosis hepática es una enfermedad más frecuente en el sexo masculino.

ALCOHOL

La mortalidad atribuible a enfermedades hepáticas relacionadas con el consumo de alcohol en México presenta una tendencia constante entre 2000 y 2010 y se sitúa en

18,192 en promedio por año. La mortalidad en hombres por esta causa es casi cinco veces mayor que la mortalidad en mujeres (14,868 muertes anuales en promedio para los hombres y 3,322 para las mujeres). Esta diferencia por sexo se mantiene durante el periodo⁴.

Según la OMS, el consumo de alcohol en México es de 7.2 litros per cápita, predominando el consumo de cerveza, seguido de bebidas destiladas licores y terminando con vino. Entre los años 2000 y 2012 no se observa un cambio estadísticamente significativo en el porcentaje total de adolescentes que consumen alcohol 24.8% en 2000; 25% en 2012.

En 2012, 28.8 y 21.2% de los hombres y las mujeres, respectivamente, refirió consumir alcohol. Entre 2000 y 2012 se observa un aumento en el porcentaje total de adultos que consumen alcohol 39.7% en 2000, 34.1% en 2006 y 53.9% en 2012. Entre los hombres, el aumento fue de 56.1% en el año 2000 a 53.1% en 2006, y a 67.8% en 2012, y entre las mujeres de 24.3% en el año 2000 a 18.5% en 2006, y a 41.3% en 2012⁵.

De las causas de muerte asociadas al alcohol en México 13% se deben a cardiopatía isquémica, 14% a problemas de salud mental, 15% a lesiones accidentales o intencionales y 44% a cirrosis hepática. Aumentan la posibilidad de desarrollar cirrosis hepática el consumo riesgoso diario, el consumo de 4 o 5 bebidas en el lapso de 2 horas o el consumo de > 120 g/día.

HEPATITIS

A partir de 1990 se empieza a tener acceso a la información que reporta el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de la Secretaría de Salud de México. De 1990-1999 se informa un total de 217, 513 casos de hepatitis virales en el país, de los cuales 85.3% corresponden a VHA, 3.7% a VHB y 11.0% no cuentan con diagnóstico preciso. El VHC se empezó a informar desde el año 2000. Desde 2000 hasta 2007 se registra un total de 192,588 casos de hepatitis, de

los cuales 79%, corresponden a VHA, 3.3% a VHB, 6% a VHC y 11.7% a hepatitis sin agente etiológico conocido.

El Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales publicado en Septiembre, 2012, por la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud de Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud establece un formato de vigilancia con periodo de notificación semanal de las hepatitis virales, con vigilancia basada en laboratorio y estudios de brotes. Se reconoce sin embargo que existen grandes retos en el registro entre los que destacan el desconocimiento sobre la importancia del registro de hechos vitales y de cultura del mismo, así como la gran dispersión geográfica del país y la necesidad de contar con el personal suficientemente capacitado.

Hepatitis A

La Hepatitis A en los últimos 10 años ha sido descendente, ya que en 2000 se presentaron 21, 231 casos y en el 2009 se presentaron 18,082 casos con una incidencia de 16.8 por cada 100 000 habitantes, las entidades más afectadas son Yucatán con incidencia de 44.8, Baja California Sur con 37.8, Sonora con 34.8, Aguascalientes con 32.9, y Querétaro con 32.4. El 52.2% ocurre en hombres y el 47.8% en mujeres. El grupo de edad más afectado es de 5-9 años con una incidencia de 69.0 por cada 100,000 habitantes seguido del de 1-4 años y de 10-14 con una incidencia de 52.0 y 29, respectivamente. La mortalidad varía de 0.1 a 0.3 % y en adultos mayores de 50 años de 1.8%.

Hepatitis B

La tendencia de la VHB se mantuvo constante en los últimos 10 años: el 2005 fue el año con menor número de casos, se reportaron 626, en contraparte el 2008 el que más casos reportó con 1,107. Para el 2009 se notificaron 854 casos con una incidencia nacional de 0.8 por cada 100 000 habitantes donde los estados con mayor incidencia fueron; Quintana Roo con 5.5, Yucatán con 4.1, Sinaloa 4.0, D.F 1.7, Colima 1. De acuerdo a la distribución por sexo, los

hombres reportaron el 67.7% de los casos y las mujeres 32.3%.

Las tasas de prevalencia de hepatitis B en México son muy variantes. México se ha considerado como una zona de baja endemia⁶; no obstante recientemente se ha demostrado que en el país existen zonas de alta endemia, principalmente en poblaciones indígenas⁷. Se tienen evidencias de que en México predomina el genotipo H del VHB, a diferencia de otras regiones del mundo. La variabilidad genética del VHB genotipo H podría ser la causa que explique la poca sensibilidad y especificidad de las pruebas inmunológicas utilizadas hasta la fecha, ya que las mismas se han diseñado, al igual que la vacuna contra el VHB, con base en los genotipos D y A los cuales no son los que más prevalecen en nuestro país.

Hepatitis C

Diversos estudios epidemiológicos y dos encuestas nacionales de salud señalan una prevalencia de alrededor del 1.4% de hepatitis C en México, siendo significativamente diferente en el norte (2.0%) que en el sur (1.5%) y las entidades del centro (1.1%) del país. No existen estudios directos sobre incidencia de la enfermedad.

Según datos del Consejo de Población en el 2010 había 108,396,211 personas en México, de ellos 53,229,849 son del género masculino y 55,166,362 del género femenino, 51 millones de estas personas están entre 20 y 65 años de edad. Si calculáramos en forma indirecta la incidencia dividiendo la prevalencia entre la duración de la enfermedad, tomando en cuenta que ésta durara 20,30 o 40 años, el número de casos nuevos por años en el país se estimaría en 35,000, 23,300, o 17,500. En el Hospital General de México entre el período del 26/12/07 al 25/12/08 se impartieron 759,158 consultas, detectando 327 nuevos casos de hepatitis C, lo que representaría el 0.99, 1.39 o 1.86% del total de los nuevos casos detectados en México.

En los casos reportados a la Secretaría de Salud el VHC mostró una tendencia ascendente durante el año 2000 a 2008 con una

tasa promedio anual de crecimiento de 10% en el número de casos, lo que equivale de 100 a 200 casos adicionales por año, la incidencia nacional para el 2009 fue de 1.9 por cada 100 000 habitantes las entidades más afectadas son: Baja California 7.6, Chihuahua 5.5, Sinaloa con 4.9, Sonora 4.4, Colima 4.2, por cada 100 000 habitantes. El 54 % se presentó en hombres y el grupo de edad más afectado es de 50 a 59 años. Se estima que en México hay de 400,000 a 1,400,000 personas infectadas (anti-VHC positivos) y de éstos 200,000 a 700,000 presentan viremia activa y requieren tratamiento antiviral¹¹, los genotipos de VHC que predominan son el 1a y el 1b y en una menor proporción el 2a y el 3b.

Para el año 2030 se estima que el número de infecciones virémicas detectadas de hepatitis C disminuya en 30%, mientras que el número de carcinomas hepatocelulares por este virus aumente en 55%, mismo porcentaje en que aumentara la mortalidad hepática y el número de casos de cirrosis descompensada⁸.

Teniendo en cuenta las vías de transmisión, existen grupos entre la población con mayor susceptibilidad para infectarse con hepatitis B o C y ellos incluyen: pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (VIH), pacientes inmunodeprimidos o con hemodiálisis, neonatos de madres portadoras del VHB y VHC, familiares convivientes y parejas sexuales de personas infectadas, personas que padecen de hemofilia, pacientes y empleados de hemodiálisis, personas adictas a drogas por vía parenteral y que comparten jeringuillas, personas que utilizan material médico o de odontología sin esterilizar, pacientes que realizan tratamiento de acupuntura o tatuajes, parejas homosexuales o con múltiples parejas sexuales, poblaciones cautivas (cárcel), viajeros a zonas de alta endemia, en especial si la estadía será mayor de 6 meses, personal de salud.

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

En México la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica no se conoce con precisión. Una estimación aproximada de la

frecuencia de hígado graso no alcohólico, se puede inferir de un estudio en el que analizaron 2,503 ultrasonidos en personas que asistieron a una revisión clínica de rutina. En 427 de ellos (14%) se encontraron cambios morfológicos de esteatosis⁹.

La prevalencia de esteatohepatitis evaluada en tres estudios mexicanos, varió entre 4.6 a 15.7%¹⁰⁻¹². También podemos extraer datos de obesidad obtenidos de la encuesta nacional de salud y nutrición en la que se informa que el 30% de la población reúne criterios de obesidad y de ellos, más de las dos terceras partes pueden tener esteatosis en el hígado; por otra parte, la prevalencia promedio de DMT 2 es de 7% y el 92% de estos pacientes tienen síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO DE LA CIRROSIS

Las complicaciones más frecuentes de la cirrosis hepática incluyen: Ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepato-renal, hidrotórax hepático, hipertensión porto-pulmonar y carcinoma hepatocelular.

Para el diagnóstico y atención médica de estas complicaciones se requieren distintos procedimientos entre los que más frecuentemente se incluyen: endoscopia, ligadura de várices esofágicas, colocación de sonda de balones, paracentesis evacuadora o diagnóstica, colocación de Tip's (corto circuito porto-sistémico) exámenes de laboratorio, procedimientos de ablación de carcinoma hepatocelular, quimioembolización o trasplante hepático. A ello hay que agregar el costo de consultas y estancias hospitalarias independientemente del gasto en medicamentos. Un estudio reciente estimó por lo tanto que el costo por paciente con cirrosis hepática en el servicio de atención pública es para el paciente con clasificación Child Pugh A de 12,742 pesos anuales, para el paciente Child Pugh B de 39,300 pesos anuales y para un paciente Child Pugh C de 88,326 pesos¹³.

Desde el punto de vista de los pacientes se ha estimado que la preocupación inicial de los pacientes en un 65% de los casos es saber si su enfermedad es tratable o no, 45% están preocupados por conocer las vías de contagio y conocer acerca de las pruebas diagnósticas que se requerirán. En cuanto a la sintomatología 70% se quejan de distensión abdominal, 65% de fatiga crónica y 50% de prurito.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Debido a que la HAI constituye una enfermedad crónica inflamatoria hepática, que con frecuencia evoluciona a cirrosis, insuficiencia hepática y muerte, es prioritario realizar un diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento en forma oportuna, con el propósito de mejorar la sobrevida y/o prevenir en forma temprana la aparición de complicaciones.

La hepatitis autoinmune se presenta en niños y adultos de todas las edades. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia con relación a los hombres (razón 3.6:1) y ocurre predominantemente en personas jóvenes (20-30 años), aunque hasta el 23% de los casos se presentan en mayores de 60 años. Los ancianos tienden a presentar cirrosis al momento de la presentación (33% vs 10%).

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 5,393 (7.3%) fueron por carcinoma hepatocelular, ubicándose en el tercer lugar en nuestro país, con un índice de fatalidad de 0.99, es decir, casi el 1200% de los pacientes mueren a causa de este padecimiento al año. Hasta un 90% de los casos aparecen en pacientes con cirrosis previa. El riesgo de un individuo con cirrosis hepática de desarrollar un carcinoma hepatocelular es entre 5 y 15% a cinco años.

En términos generales distintos estudios en México indican que la incidencia del carcinoma hepatocelular va en aumento, de acuerdo a datos de necropsias y a certifica-

dos de defunción. La información disponible refiere que los grupos de edad más afectados son los mayores de 60 años.

Los principales grupos en quienes se resalta la importancia del escrutinio para HCC son:

1. Cirróticos de cualquier causa
2. Infección por HBV en cualquier etapa
3. Infección por HCV en fase de cirrosis o con carga viral elevada
4. Hepatopatías crónicas de cualquier etiología, previamente estables, con descompensación súbita inexplicable.

La importancia de aplicar medidas de escrutinio de HCC radica en que, al lograr detectarse una lesión en fase temprana, la sobrevida a cinco años luego de recibir tratamiento puede ser mayor de 50%.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Esta opción terapéutica ha evolucionado en las últimas dos décadas consolidándose como una alternativa probada de tratamiento en niños y adultos. El número total de trasplantes hepáticos realizados en el país desde 1991 es de 1,516, 108 en 2012, 152 en 2013 y 131 en 2014. La lista de espera para recibir un hígado es menor a 400 pacientes, un número muy bajo considerando que la cirrosis hepática es muy frecuente en nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray C.J.Vos T, Lozano R et al Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2197–2223
2. Sanyal AJ, Bonos C, Sargeant C, Luketic V.A. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology. 2006;43:682-689
3. Mokdad A.A.Lopez A.D. Shahraz S. et al Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis BMC Medicine 2014, 12;145-159
4. Guerrero-López C.M, Muñoz-Hernandez J.A. Miera-Juarez B.S. et al Impacto del consumo nocivo de alcohol en accidentes y enfermedades crónicas en México Salud Pública Méx 2013; Vol. 55(sup 2):282-288
5. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012
6. Roman S, Panduro A, Aguilar Gutierrez Y, Maldonado M, et al A low steady HBsAg seroprevalence is associated with low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systemic review. Hepatol Int 2009;3:343-355.
7. Roman S, Tanaka Y, Khan A, et al. Occult Hepatitis B in the genotype H-infected Nahua and Huichol native Mexican Population. J Med Virol 2010; 82:1527-1536.
8. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC et al The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm Journal of Viral Hepatitis 2015; 22 (Suppl S1) 26-45
9. Lizardi-Cervera J, Becerra-Lapara I, Chavez-Tapia NC et al Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática Rev Gastroenterol Mex 2006;71:453-459
10. Bernal- Reyes, R, Saenz -Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencis de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) Estudio comparativo con diabéticos Rev Gastroenterol Mex 2000;65:58-62
11. Alvarez-Martinez E, Perez-Campos E, Leyva -Bohorquez P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca Gac Med Mex 2005:141-147
12. Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuellar A, Carrillo-Toledo M et al. Frercuencia de hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la ciudad de Veracruz. Rev Gastroenterol Mex 2006;71: 446.452
13. Torre-Delgadillo A, Estradas J, Ramos Narvae F El tratamiento y costos de salud por año de pacientes mexicanos con cirrosis en el rubro clínico y endoscópico Endoscopy 2013;25:180-186

Treatment of hepatocellular carcinoma

Dr. Jorge A. Marrero, M.D., M.S.

Professor of Medicine

Chief of Hepatology

Medical Director Liver Transplantation

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common tumors and third leading worldwide cause of cancer-related death. Since patients with HCC have underlying liver disease, the overall management is challenging. Once the diagnosis of HCC is made, staging of the disease is crucial in selecting the best therapeutic approach, determining prognosis of the patient, and homogenizing outcomes for research studies. Out of all the multiple staging systems for HCC, it is only the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system that incorporated tumor burden, liver function assessment, and performance status in the disease stage. The BCLC system is the most externally validated system for staging HCC¹. We will discuss the treatments recommended for each stage of the BCLC system.

BARCELONA STAGE A

Surgical resection is the treatment of choice for patients with good performance status, preserved liver function, and no clinically significant portal hypertension^{1,2}. A recent meta-analysis for resection showed that the overall survival has been improving over the years with an expected 5-year survival of >60%³. However, the downside to resection is that it suffers from a high recurrence rate exceeding 50% in 2 years⁴. For patients who do not meet the criteria for resection, liver transplantation should be offered to patients with early HCC restricted to a solitary nodule <5 cm or three nodules, each <3 cm⁵. These criteria (called the Milan criteria) lead to an expected 4-year over-

all survival of 85% and a recurrence-free survival of 93%. However, liver transplantation is hampered by the lack of organ availability, and therefore it is a limited therapy. Percutaneous ablation by radiofrequency ablation (RFA) is the best alternative treatment for patients with early HCC who are not eligible for surgical resection but still have well-preserved liver function^{6,7}. In fact, a recent randomized trial showed that RFA and surgical resection have similar overall survival for patients with early HCC⁸. Microwave is another technology available for ablation, but no studies have compared with RFA. Therefore, several choices do exist for the management of patients with early stage HCC and the choice will determine on the liver function, degree of portal hypertension and availability of organs for transplant.

BARCELONA STAGE B

Patients in intermediate Stage B HCC with preserved liver function and good performance status have either large tumors or multifocal tumors. Treatment of these patients with unresectable HCC using transarterial chemoembolization (TACE) had shown improved survival in randomized studies⁹. A meta-analysis of these trials showed an improved 2-year survival when TACE was compared to the best supportive care for patients not suitable for resection, transplant, or RFA¹⁰. TACE has only about 40% complete response rate, so there is a high degree of recurrence and progression in these patients.

For some patients, TACE allows down staging of HCC so that patients can be eligible

for transplant. It is commonly performed in transplant centers¹¹.

The introduction of embolic microspheres that have the ability to actively sequester chemotherapeutic drugs, such as doxorubicin, via drug-eluting beads and release them in a controlled and sustained fashion has allowed reduction in the side effects of chemotherapy during TACE. This strategy has been shown to substantially diminish the amount of chemotherapy that reaches the systemic circulation compared to traditional regimens, thus significantly increasing the local concentration of the drug and the anti-tumoral efficacy¹².

In a multicenter phase II randomized study, doxorubicin-eluting beads TACE resulted in a marked reduction in liver toxicity and drug-related adverse events compared with the conventional TACE¹³. Importantly, patients randomized to the doxorubicin-eluting beads TACE had higher rates of objective responses and disease control rates compared to conventional TACE. The added value of chemotherapeutic agent over the bland embolic bead TACE has been evaluated in a randomized control trial¹⁴. The authors showed that the overall response and the delay in tumor progression were better in the doxorubicin-eluting bead arm compared to the bland embolization arm. At this time, drug-eluting beads may lead to better tumor control with a better adverse event profile than the conventional TACE.

Radioembolization is a process involving infusion of radioactive substances into the hepatic artery. The rationale behind this is that the conventional external-beam radiation therapy in HCC has been limited by low tolerance of the cirrhotic liver leading to hepatotoxicity or radiation-induced hepatitis¹⁵. The most popular form of radioembolization is the use of Yttrium-90 (Y-90), a β-emitting isotope. Y-90 radioembolization is delivered in glass microspheres of 20–30 μm that are minimally embolic. Given the hypervascularity of HCC, intra-arterially injected microspheres will be preferentially delivered to the tumor-bearing area and will selectively emit high-energy, low-pene-

tration radiation to the tumor. The largest experience evaluated 291 patients with HCC in a single-center cohort study¹⁶. Toxicities included fatigue (57%), pain (23%), and nausea/vomiting (20%), and 19% of the patients exhibited elevations of total bilirubin. Response rate was 42% based on the World Health Organization (WHO) criteria. The overall time to progression was 7.9 months (95% CI, 6–10.3). There is a need for randomized control studies comparing TACE to Y90 radioembolization.

BARCELONA STAGE D

Advanced stage includes patients with tumors that have vascular involvement and/or extrahepatic spread. Systemic therapy in advanced-stage HCC has not shown to improve survival and therefore is neither used nor recommended. This trend changed with the development of sorafenib. Sorafenib is an oral multikinase inhibitor with activity against Raf-1, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR, and c-Kit receptors¹⁷. The Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) trial is a multicenter phase III double-blind placebo-controlled trial that randomized 602 patients with advanced HCC to either placebo or sorafenib (400 mg twice daily). The median overall survival was 10.7 months in the sorafenib group and 7.9 months in the placebo group ($P < 0.001$). The time to radiologic progression in the sorafenib arm was nearly twice to that of the placebo arm (5.5 months vs. 2.8 months, $P < 0.001$)¹⁸. This represented a 31% decrease in the risk of death. The magnitude of the effect of sorafenib in advanced HCC was confirmed in a randomized clinical trial in Asia¹⁹.

The most common side effects during sorafenib treatment are diarrhea, fatigue, weight loss, and hand-foot skin reaction (HFSR). At present, there is no randomized clinical trial to guide the treatment of Child-Pugh B patients with advanced HCC. The role of sorafenib earlier in the disease course is yet to be defined. Two randomized studies investigated the outcomes in patients who received sorafenib in conjunction with TACE for unresectable HCC. These studies did not show a clinically

meaningful increase in survival^{20,21}. The possible role of sorafenib in adjuvant treatment to prevent HCC recurrence after curative treatment was studied but there was no improvement in preventing tumor recurrence with sorafenib²².

Similar to sorafenib, molecular targets offer potential new therapies. Sunitinib is another oral multikinase inhibitor for receptor tyrosine kinases, with activity against VEGFR-2, PDGFR a/b, c-KIT, FLT3, and RET kinases, but a randomized trial showed that it was not better than sorafenib²³. Linifanib (ABT-869) and brivanib are two anti-angiogenic therapies that were studied as first-line treatments for advanced HCC. They did not improve survival compared to sorafenib²⁴. A phase II randomized trial compared doxorubicin vs. combination of doxorubicin and sorafenib in patients with advanced HCC. This trial showed that the combination of doxorubicin and sorafenib did improve survival but with significant side effects²⁵.

Another important area of research is the development of second-line agents for those who either do not tolerate or show progression while on sorafenib. Tivantinib (ARQ197) is a selective oral inhibitor targeting the MET tyrosine kinase that has shown promise in HCC. Tivantinib's activity is based on the dysregulated expression of c-MET, the tyrosine kinase receptor for hepatocyte growth, in HCC patients²⁶. In this phase II study, 71 patients were randomized in a 2:1 ratio to receive either 360 or 240 mg oral tivantinib twice daily or placebo.

The results showed that the time to progression was longer for patients treated with tivantinib (1.6 vs. 1.4 months; P = 0.04). For patients with MET-high tumors, median time to progression was longer with tivantinib than that with placebo (2.7 months for 22 MET-high patients on tivantinib vs. 1.4 months for 15 MET-high patients on placebo; HR 0.43; P = 0.03)²⁷. A phase III randomized double-blind study with tivantinib vs. placebo is now enrolling patients with MET diagnostic-high unresectable HCC previously treated systemically (<http://www.clinicaltrials.gov> NCT01755767).

Another second-line agent under development is cabozantinib (XL184), which is a dual c-MET/VEGFR-2 inhibitor. Phase II results presented in abstract showed early evidence of clinical activity in previously treated patients with HCC. Interim analysis demonstrated progression-free survival of 4.2 months and median overall survival of 15.1 months²⁸. A phase III randomized controlled study of cabozantinib (XL184) in patients with HCC who had been previously treated with sorafenib has been registered (<http://www.clinicaltrials.gov>NCT01908426).

Ramucirumab (IMC-1121B) is a recombinant human monoclonal antibody against VEGFR-2. A phase II study evaluated ramucirumab as a first-line monotherapy in 42 patients with advanced HCC. The results showed median progression-free survival of 4 months, time to progression of 4.2 months, overall survival 12 months, and disease control rate of 70% (best overall response: 10% partial response, 60% stable disease)²⁹. A phase III study comparing ramucirumab vs. placebo as second-line therapy in advanced HCC did not achieve a primary endpoint of survival (<http://www.clinicaltrials.gov> NCT01140347).

The phosphoinositide 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway plays a critical role in the pathogenesis of HCC⁵⁶. Everolimus (RAD001) is an mTOR kinase inhibitor that has recently been shown to be well tolerated and have activity against advanced HCC. In a phase I/II study of 28 patients, the median progression-free survival was 3.8 months and the overall survival was 8.4 months. A phase III study EVOLVE-1 comparing everolimus vs. placebo on patients whose disease progressed while on sorafenib did not show survival benefits with everolimus³⁰. A new approach to treatment of HCC is the development of immune modulators that may able to have antitumor effects, and a novel agents such as nivolumab are undergoing study.

As shown in Table 1, several biomarker enrichment clinical trials are being performed that may lead to response in sub-

populations of patients with HCC. This is likely the approach that will need to better systemic therapies for our patients and the start of "personalized" medicine in HCC.

CONCLUSION

In summary, treatment for HCC is effective depending on the stages at the time of diagnosis, liver function, and degree of portal

hypertension. Surgical resection, liver transplant and ablative techniques are considered curative. Novel approaches to systemic therapy such as immune modulators may provide novel ways to treat this deadly tumor.

Table 1. New Biomarker-Based Therapies Under Evaluation in Clinical Trials for Hepatocellular Carcinoma.

Drug	Phase	Target	Trials (n)	Biomarker	Primary End Point
Tivantinib	III	MET/Tubulin	2	High MET staining	OS
Ramucirumab	III	VEGF Receptor 2	1	AFP > 400 ng/ml	OS
INC280	II	MET	2	MET pathway	TTP
BGJ398	II	FGFR1-4	1	FGFR mutation	ORR
Refametinib	II	MEK	1	RAS mutation	ORR
MSC2156119J	II	MET	2	MET staining	DLT
R05137382	II	Glypican-3	1	Glypican-3 stain	PFS

OS= overall survival; TTP= time-to-progression; ORR= objective response rate; DLT= dose-limiting toxicity; PFS= progression-free survival.

REFERENCES

1. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41:707–16.
2. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:181–200.
3. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434–40.
4. Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg*. 2012;99:1622–9.
5. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197:753–8.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693–9.
7. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714–23.
8. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122–30.
9. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47:82–9.
10. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164–71.
11. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
12. Yao FY, Kerlan RK, Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48:819–27.
13. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46:474–81.
14. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–52.
15. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with Bead-Block for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541–51.
16. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol*. 2002;63:41–5.
17. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138:52–64.
18. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther*. 2008;7:3129–40.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
20. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
21. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): phase II, randomized, double-blind SAPCE trial. *J Clin Oncol*. 2012;30.
22. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:2117–27.
23. Bruix J, et al. STORM: a phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;32:5s, abstr 4006.
24. Cheng AL, Kang YK, Lin D, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2011;29.
25. Squib BM. BRISK-FL study with investigational compound brivanib in hepatocellular carcinoma does not meet overall survival primary endpoint. 2012. in press. <http://news.bms.com/press-release/rd-news/brisk-fl-studyinvestigational-compound-brivanib-hepatocellular-carcinoma-does>.
26. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2154–60.
27. Zhang SZ, Pan FY, Xu JF, et al. Knockdown of c-MET by adenovirus-delivered small interfering RNA inhibits hepatocellular carcinoma growth in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:1577–84.
28. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:55–63.
29. Cohn A, Kelley RK, Yang TS, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma patients: results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl 4).
30. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy MF, et al. A phase II study of ramucirumab as first-line monotherapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2010;28.
31. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1972–83.
32. Novartis Novartis study of Afinitor® in advanced liver cancer does not meet primary endpoint of overall survival 2013. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2013/1721562.shtml>.

Pathogenesis of portal hypertension

Dra. Alexandra Mason

Dra. Chelsea McDougall

Dra. Andrea Dávila-Cervantes

Dr. Juan G. Abraldes

Hepatic Hemodynamic Laboratory. Department of Medicine. University of Alberta
Edmonton, Canada.

Portal hypertension is the hemodynamic abnormality most frequently associated with cirrhosis of the liver, although it is also recognized less commonly in a variety of hepatic and extrahepatic diseases. Many of the most lethal complications of liver cirrhosis are related to the presence of portal hypertension, including hemorrhage from gastro-esophageal varices, hepatic encephalopathy, ascites and functional renal failure, bacterial infections and hepatopulmonary syndrome. A thorough knowledge of the pathogenesis leading to portal hypertension sets the framework for a rational approach to treatment, and is therefore central in the management of the patient with liver cirrhosis, and in devising rational investigational strategies. This chapter is an overview of the basic pathophysiological mechanisms of the intrahepatic, splanchnic, and systemic circulatory derangements involved in the genesis of portal hypertension.

1. RESISTANCE AND FLOW AS THE DETERMINANTS OF PORTAL PRESSURE

Ohm's law states that changes in pressure ($P_1 - P_2$) along a blood vessel are a function of the interplay between blood flow (Q) and vascular resistance (R):

$$P_1 - P_2 = Q \times R$$

It follows that portal hypertension may develop due to an increase in portal blood flow, to an increase in resistance to portal blood flow, or to both. In cirrhosis, the primary factor for the development of portal hypertension is an increased resistance to

portal blood flow¹; however, once portal hypertension develops, a series of mechanisms (not yet fully characterized) lead to an increase in portal venous inflow that contributes to perpetuate and aggravate portal hypertension.

2. ABNORMALITIES IN VASCULAR RESISTANCE TO PORTAL BLOOD FLOW

2.1. Hepatic vascular resistance

In liver cirrhosis morphological aberrations, characterized by fibrous tissue and regenerative nodules, result in vascular obliteration, which leads to increased resistance to blood flow. Though these morphological changes are undoubtedly the most important factor, functional factors leading to an increase in intrahepatic vascular tone also contribute to increased hepatic resistance in cirrhosis. The initial demonstration that vasodilators could decrease hepatic resistance, in cirrhosis, was the key study, by Bhathal and Grossman², in which the use of the isolated and perfused liver model allowed the evaluation of changes in hepatic resistance, independently from the changes in systemic hemodynamics. It was suggested that up to 30% of the increase in hepatic resistance, in cirrhosis, is due to an increased vascular tone. This finding set the rationale for the treatment of portal hypertension with vasodilators. This dynamic component reflects the existence of contractile structures in the liver that modulate hepatic resistance in response to endogenous or pharmacological vasoactive substances. These include the terminal hepatic venules, activated hepatic stellate cells, and portal myofibroblasts.

Several vasoconstrictors and vasodilators have been shown to modify hepatic resistance. Some of these substances are originated in hepatic origin and act in a paracrine fashion (nitric oxide (NO), prostacyclin, hydrogen sulfide (H₂S), carbon monoxide (CO), endothelin, locally produced angiotensin II, thromboxane, leucotriens). Others arrive to the liver from the systemic circulation (circulating angiotensin II, vasopressin or norepinephrine), or have a neural origin (norepinephrine). It is not well known which of these systems is more relevant, but is clear that in cirrhosis there is an imbalance between vasoconstrictive and vasodilating forces, characterized by an abundance of vasoconstrictors, and a deficient production/response to vasodilators. These abnormalities are amplified by the fact that, as compared to the normal liver, the hepatic vascular bed of the cirrhotic liver exhibits an increased response to vasoconstrictors, and a deficient response to vasodilators. In addition, most vasoconstrictors have profibrogenic actions, while most vasodilators have antifibrogenic properties, so the effects of this imbalance go beyond the increase in intrahepatic vascular tone.

2.1.1. Deficit and hyporesponse to vasodilators

Nitric Oxide (NO)

In the early 90's, it was demonstrated that normal liver sinusoidal endothelial cells respond to increases in shear stress, with an increase in NO production³, thus suggesting that NO was a major factor regulating intrahepatic resistance. This mechanism allows the normal liver to accommodate physiological changes in portal blood flow, such as those occurring after the ingestion of a meal, with minimal changes in portal pressure. On the contrary, the cirrhotic liver exhibits endothelial dysfunction, characterized by an insufficient production of NO, that contributes to an increase in hepatic vascular tone (and, thus, to the development and progression of portal hypertension), and a decreased capacity to accommodate increases in flow⁴⁻⁶. This means that physiological increases in portal blood flow results in increases in portal pressure in cirrhotic patients⁷. In addition, normal NO production contributes to maintain a normal en-

dothelial phenotype⁸ which, in addition to promote vasodilation, has many other beneficial effects on the liver microcirculation. Indeed, a normal function of the sinusoidal endothelial cells creates an anti-thrombotic, anti-inflammatory, and anti-fibrotic microenvironment within the liver. In addition, it promotes liver regeneration and facilitates the scavenging of macromolecules. In liver cirrhosis, sinusoidal endothelial cells loose their normal phenotype, which promotes inflammation, fibrosis, microthrombosis, and impairs liver regeneration and scavenging (fig 1)⁹.

Recent works in experimental models of cirrhosis have validated hepatic NO deficiency as a useful therapeutic target in cirrhosis. These showed that it is possible to improve liver microcirculation and portal pressure by increasing NO bioavailability in three different ways: by transfection of the liver with adenovirus encoding NOS^{10, 11}, by the administration of a liver selective NO donor^{12, 13}, or by enhancing NOS activity with drugs or gene therapy^{14, 15}. The decrease in eNOS activity was the first rationale to test statins in cirrhosis. These drugs have proven to be effective in decreasing portal pressure¹⁶, and improving prognosis of patients with cirrhosis¹⁷, showing how initial findings in animal models of cirrhosis can be translated into effective treatments in humans.

In cirrhotic liver circulation, not only NO production is deficient, but also the dilating response of NO is impaired¹⁸. One of the mechanisms that account for this finding is the destruction of NO, before it reaches its targets, by increased oxidative stress and superoxide production¹⁹⁻²¹. Thus, administration of antioxidants, or enhanced superoxide scavenging, might be a way of improving liver NO availability in cirrhosis²²⁻²⁴. Additionally, the downstream signal pathways of NO (the most relevant being the cGMP pathway) are also impaired in cirrhosis²⁵. Indeed, an increased intrahepatic expression of phosphodiesterase-5 (PD5, the enzyme that degrades cGMP) has been observed in cirrhotic livers. PD5 inhibition, with sildenafil, restores a normal response of hepatic vascular bed to NO²⁵.

2.1.2. Increased production and response to vasoconstrictors

In the cirrhotic liver, there is an increase in both local vasoconstrictors, produced in the liver itself, and in circulating levels of vasoconstrictors²⁶⁻²⁸. Further, the cirrhotic liver exhibits an enhanced response to certain vasoconstrictors, with respect to the normal liver²⁹⁻³². This hyper-response has been attributed to different abnormalities, namely an increase in the amount of “contractile machinery” within the liver (proliferation of myofibroblast and activation of HSC), a deficient production of vasodilators, changes in expression and sensitivity of the receptors, and amplification of the vasoconstrictive response by secondary production of vasoconstrictors. While the first two, non-specific, mechanisms would concern all vasoconstrictors, the other two would be associated with changes in the signaling pathways of specific vasoconstrictors.

Endothelin

The role of endothelin in the vascular abnormalities of cirrhosis has received thorough attention; however, its role in portal hypertension remains unclear²⁷. Results in humans have shown that neither ET-A, nor ET-B blockers, are able to decrease portal pressure in cirrhotic patients, and that ET-A blockers induce marked hypotension³³.

Angiotensin II

In patients with advanced cirrhosis, there is a marked activation of the renin-angiotensin system (RAS) that correlates with the severity of portal hypertension²⁸. In experimental studies with the isolated liver, angiotensin II infusion increases intrahepatic resistance^{30, 34}, and infusion of angiotensin II, through the portal vein of cirrhotic patients, increases portal pressure and decreases hepatic blood flow. These effects are probably mediated by the contraction of HSC, which, once activated, express angiotensin II type I receptors, and contract in response to angiotensin II³⁵. Further, HSC express all the components of the RAS³⁶, which suggests that not only circulating angiotensin plays a role in the increased resistance in cirrhosis, but locally produced angiotensin II does as well. Activation of RAS, however, is

a homeostatic process that contributes to maintaining arterial pressure in advanced cirrhosis³⁷, and therefore RAS blockade induces marked hypotension in these patients, without a significant decrease in portal pressure³⁸. RAS blockade decreases portal pressure during early cirrhosis³⁹, but there is no convincing clinical data to suggest a beneficial effect of these drugs in cirrhosis.

Alpha-adrenergic stimulus and vasoconstrictor prostanoids

Alpha-adrenergic agonists increase hepatic resistance³⁰. This effect is higher in a cirrhotic liver, as compared to a normal liver^{4, 29, 31}. This finding cannot be fully explained by a decreased production of NO in the cirrhotic liver³¹. Recent studies have shown that this hyper-reactivity might be mediated, in part, by an increased activity of the RhoA/Rho-kinase pathway in the cirrhotic liver, probably at the HSC. In addition, the cirrhotic liver responds to alpha-adrenergic agonists with an increased endothelial production of COX-1-derived vasoconstrictive prostanoids (mainly thromboxane A2). This secondary production of vasoconstrictors amplifies the vasoconstrictive effect of alpha-adrenergic agonists^{40, 41}. Thus, this expands the concept of endothelial dysfunction in cirrhosis, characterized not only by an insufficient production of NO, but also by an increased production of vasoconstrictive prostanoids. In vivo studies have shown that both the blockade of the alpha-adrenergic receptors⁴², and the thromboxane A2 receptors⁴³, reduces portal pressure.

This concept has been validated in patients with cirrhosis, in whom prazosin⁴⁴ (an alpha-adrenergic blocker), and clonidine⁴⁵ (a sympatholytic drug), have been shown to decrease intrahepatic resistance and portal pressure. These drugs, however, cause hypotension, which limits their use in advanced cirrhosis.

In summary, the cirrhotic circulation exhibits a dysregulation in the production of, and response to, a number of vasoconstrictors and vasodilators, and is characterized by sinusoidal endothelial dysfunction, which has an impact beyond the hepatic vascular

tone. It is likely that more than a single target needs to be hit to effectively decrease intrahepatic resistance in cirrhosis.

2.2. Collateral resistance

The development of collaterals in portal hypertension is the key event that leads to severe complications, such as variceal bleeding and hepatic encephalopathy. Collaterals develop as a consequence of the pressure increase in the portal system, allowing the decompression of the portal territory to vascular beds of low pressure. However, this decompression is ineffective since in parallel with the development of collaterals, an increase in portal blood inflow maintains portal hypertension⁴⁶⁻⁴⁸.

Collateral formation results, in part, from the opening and dilation of pre-formed channels, but also from an active, VEGF-dependent, angiogenesis process. In that regard, recent studies have shown VEGF expression increases in the intestine and mesentery of rats with pre-hepatic portal hypertension, and early VEGF blockade reduces by 50% the development of collaterals in this model^{49, 50}. Collateral formation has also been shown to be NO-dependent⁵¹, raising the possibility that VEGF acts upstream of NO in the collateralization process. Additional studies have shown that local NADPH-dependent oxidative stress at the splanchnic circulation⁵², and PDGF⁵³, also mediates in the development and stabilization of collaterals. How all these mediators interact in the development and maintenance of collaterals, and their relative relevance in the process, requires further clarification.

In advanced portal hypertension, as much as 90% of portal blood flow could be shunted through portosystemic collaterals; thus, changes in collateral resistance can modify portal pressure. A number of studies performed in a model, in which the collateral bed is perfused *in situ*, have demonstrated that these vessels have functional receptors for vasopressin, endothelin, serotonin, and alpha and beta-adrenergic receptors, and respond to NO with vasodilation^{54, 55}.

3. THE INCREASE IN PORTAL BLOOD INFLOW AND THE HYPERDYNAMIC CIRCULATORY SYNDROME

Cirrhosis is associated with a systemic hyperdynamic circulatory syndrome, characterized by a marked decrease in systemic vascular resistance and arterial hypotension, and an increase in cardiac output. These profound alterations in peripheral circulation, in liver cirrhosis, contribute to the development of complications such as ascites, hepato-renal syndrome, and hepato-pulmonary syndrome. Additionally, this hyperdynamic circulation and its hallmark, splanchnic vasodilation, increase portal blood inflow, which contributes to portal hypertension in cirrhosis^{47, 56}. These findings set the rationale for the use of vasoconstrictors in the treatment of portal hypertension. The hyperdynamic circulatory state in portal hypertension is the consequence of two pathophysiological phenomena: arterial vasodilation and plasma volume expansion. The presence of both phenomena is required for the expression of the hyperdynamic state^{37, 57}.

3.1. Increased vasodilation in portal hypertension

At least three mechanisms are thought to contribute to vasodilatation in portal hypertension:

1. Increased concentration of circulatory vasodilators
2. Increased endothelial production of local vasodilators
3. Decreased vascular responsiveness to endogenous vasoconstrictors.

The last mechanism is probably due to the effect of the first two components.

3.1.1. Circulatory vasodilators Glucagon

Initial studies focused on circulating mediators that would be increased due to a deficient removal by the liver, because of deteriorated liver function and/or porto-systemic shunting. Glucagon is probably the humoral vasodilator most thoroughly assessed, showing that it contributes to splanchnic hyperemia in portal hypertension^{58, 59}. This set the rationale for the use of somatostatin and octreotide in the treatment of patients

with portal hypertension. However, it was recently demonstrated that these drugs promote vasoconstriction by mechanisms independent from those of glucagon inhibition⁶⁰.

Several other circulating vasodilators, such as calcitonin gene related peptide (CGRP)⁶¹, endocannabinoids^{62, 63}, adrenomedullin⁶⁴, and urotensin⁶⁵, have also been linked to the pathogenesis of vasodilation in portal hypertension, but evidence of a relevant role for them is scarce.

3.1.2. Local vasodilators

Nitric oxide

Several lines of evidence confirmed the central role of NO in the development of the hyperdynamic circulation^{66, 67}. Inhibition of NO production reduces portal pressure and porto-systemic shunting, and prevents (though not completely) the development of the hyperdynamic circulation⁶⁸⁻⁷¹. This latter finding, together with the fact that a double eNOS/iNOS knock-out mice still develops the hyperdynamic circulation, after the induction of portal hypertension⁷², suggests that NO is the principal, but not the only, mediator of vasodilation.

At the molecular level, a number of studies have characterized the mechanisms leading to an increased NO production in portal hypertension. Studies in animal models have shown that increased NO in portal hypertension is majorly mediated by eNOS⁷³, while nNOS⁷⁴ and iNOS would play a minor role. However, the limited human data available, so far, point to a major role of iNOS activation behind the vasodilation observed in patients with cirrhosis⁷⁵. This needs further clarification, since there are newly available iNOS inhibitors that are ready to be tested in patients⁷⁶, and iNOS induction contributes also to intrahepatic microcirculatory dysfunction⁷⁷. This makes it a very attractive target in cirrhosis, since iNOS inhibition could have a beneficial impact on the hepatic and systemic circulation.

In summary, in striking contrast to what occurs in the intrahepatic circulation (in which there is a deficit in NO production), in the splanchnic circulation there is an increase

in NO production. This paradox poses enormous difficulties in developing NO based therapies for portal hypertension; however, it must be taken into account that the primary defect is the increase in intrahepatic resistance, and splanchnic vasodilation is a secondary alteration. Furthermore, the severity of the hyperdynamic circulation closely correlates with the resistance to portal blood flow⁷⁸. Therefore, it is likely that by improving the increase in hepatic resistance, the hyperkinetic syndrome might be, at least in part, reverted¹⁵.

Other mediators, such as prostacyclin⁷⁹, and carbon monoxide⁸⁰, have been proposed to contribute to portal hypertension, but available information is limited.

3.2. Plasma volume expansion

For many years plasma volume expansion has been recognized in a wide variety of portal hypertensive liver diseases. In conditions of constant peripheral vascular resistance, an increase in circulatory blood volume results in increased venous return and cardiac output. However, expansion of blood volume leads to stress relaxation of the vasculature, and after this initial increase, cardiac output returns to normal. This demonstrates that blood volume expansion, alone, is not sufficient in itself to maintain a hyperkinetic circulatory state; it is the combination of arterial vasodilation and blood volume expansion that produces optimal conditions for maintaining the hypodynamic circulatory state in portal hypertension. Several lines of evidence have shown that, in liver cirrhosis, a decrease in systemic vascular resistance triggers sodium and water retention, resulting in increased plasma volume^{56, 81}.

4. SUMMARY AND CONCLUSIONS

The primary event leading to portal hypertension, in liver cirrhosis, is increased hepatic resistance. This is due not only to the architectural disturbances in liver vasculature associated with the cirrhotic process, but also to an increased intrahepatic vascular tone, which results from an imbalance between excessive vasoconstrictors and deficient vasodilators. Besides, portal hypertension induces marked alterations

in the systemic and splanchnic circulation, characterized by a decrease in systemic vascular resistance, arterial hypotension, increased cardiac output, and plasma volume expansion, and is known as the hyperdynamic circulatory state. This leads to an increase in portal blood inflow, which contributes to maintaining and aggravating portal hypertension (Fig. 2).

Figure 1. A. The Nitric Oxide (NO) pathway maintains the healthy phenotype of sinusoidal endothelial cells. This promotes an anti-inflammatory, anti-fibrotic and anti-thrombotic environment and facilitates liver regeneration and scavenging of several macromolecules. B: In cirrhosis the sinusoidal endothelial cells lose their typical phenotype, developing a basal membrane (sinusoidal capillarization) This is characterized by the loss of fenestrae, neo-expression of CD31 and CD34 and production of Von-Willebrand Factor (vWF), and results loss of the beneficial functions of the sinusoidal endothelial cells.

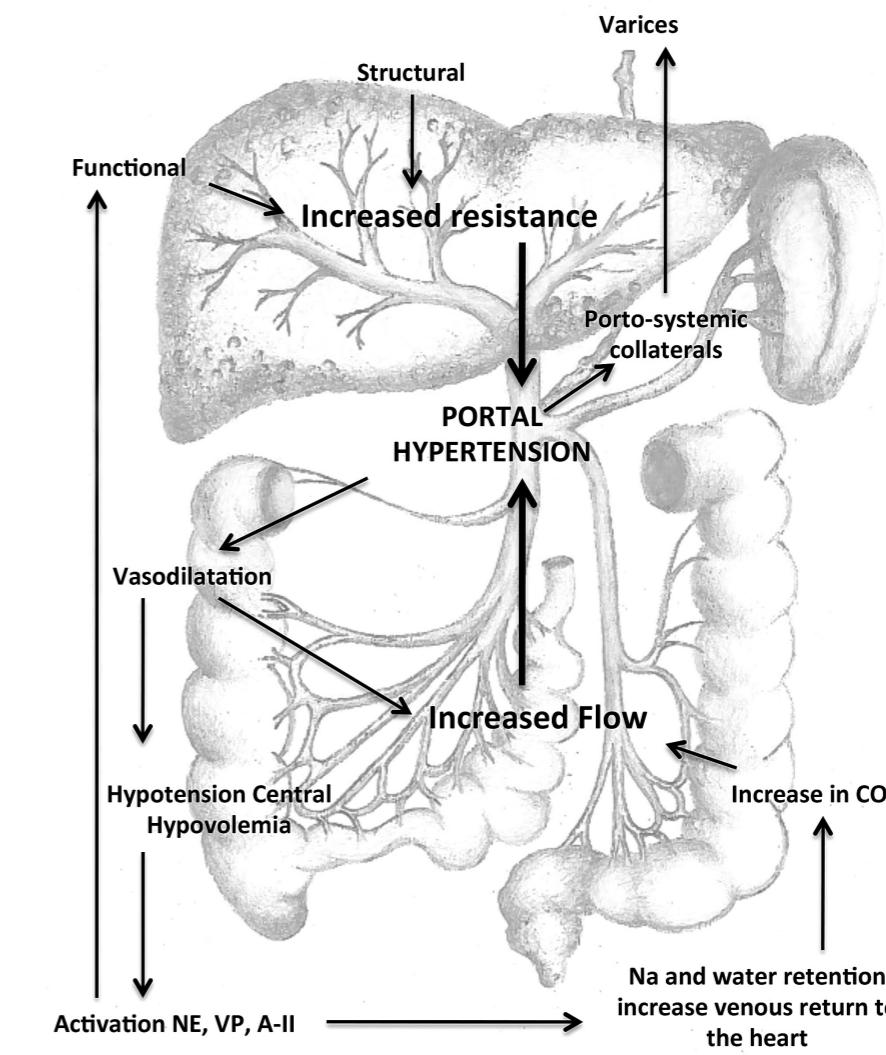
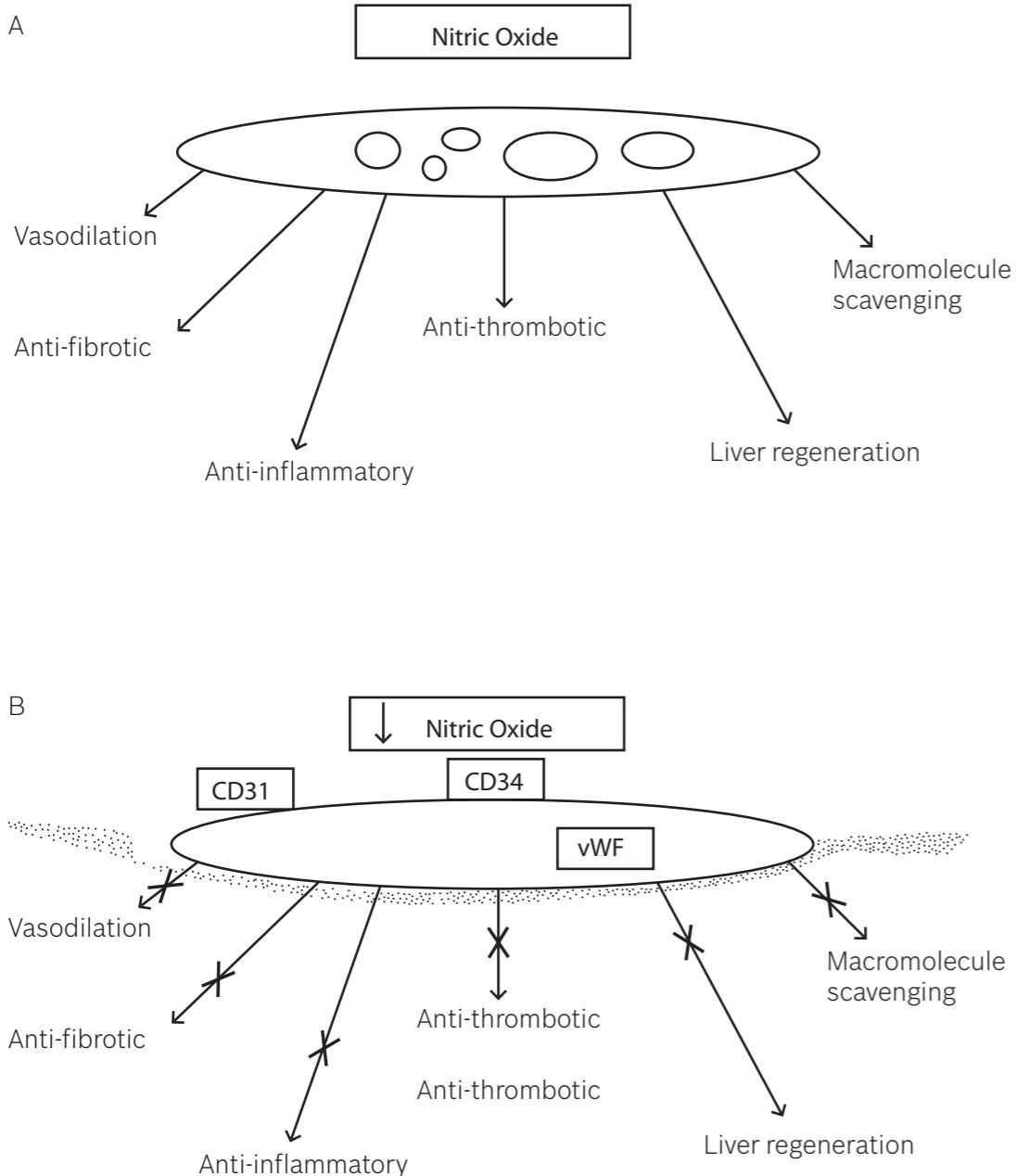


Figure 2. Summary of the pathophysiology of portal hypertension. The increase in hepatic resistance leads to an increase in portal pressure. This leads to a cascade of disturbances in the splanchnic and systemic circulation, characterized by vasodilation, sodium and water retention, and plasma volume expansion, which are all major players in the pathogenesis of ascites and hepato-renal syndrome. Additionally, these alterations lead to an increase in portal blood inflow, which contributes to maintaining and aggravating portal hypertension. Another characteristic feature is the development of porto-systemic collaterals, which are responsible for complications, such as variceal bleeding and hepatic encephalopathy (CO: cardiac output; NE: norepinephrine; VP: vasopressin; A-II: angiotensin II; Na: sodium).



REFERENCES

- Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol.* 1986;250(2 Pt 1):G205-G12.
- Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol.* 1985;1(4):325-37.
- Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol.* 1994;267:G416-G22.
- Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology.* 1998;28(4):926-31.
- Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology.* 1998;114:344-51.
- Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the Rat. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1222-8.
- Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37(2):378-84.
- Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology.* 2012;142(4):918-27.
- Bosch J, Abraldes JG, Fernandez M, Garcia-Pagan JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(3):558-67.
- Van de CM, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, et al. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut.* 2002;51(3):440-5.
- Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest.* 2000;105(6):741-8.
- Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Iwakiri Y, Groszmann RJ. A liver-specific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and methoxamine in cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2003;39(6):940-6.
- Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V, Sanpaolo L, Orlandi S, Distrutti E, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol.* 2003;39(6):932-9.
- Abraldes JG, Rodriguez-Villarrupla A, Graupera M, Zafra C, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2007;46(6):1040-6.
- Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology.* 2003;125(2):522-31.
- Abraldes JG, Albillas A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1651-8.
- Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard treatment improves survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis. A double-blind randomized trial (NCT01095185). *Journal of Hepatology.* 2014;60 (Suppl 1):S525.
- Dudenhofer AA, Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Gupta T, Groszmann RJ. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic

- rat livers. *Hepatology*. 2002;36(2):381-5.
19. Van de CM, Van Pelt JF, Nevens F, Fevery J, Reichen J. Low NO bioavailability in CCl4 cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis combined with decreased superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: A comparison of two portal hypertensive rat models with healthy controls. *Comp Hepatol*. 2003;2(1):2.
 20. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Villarrupla A, Garcia-Caldero H, Fernandez M, Bosch J, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008;47(4):1248-56.
 21. Rosado E, Rodriguez-Villarrupla A, Gracia-Sancho J, Monclus M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Interaction between NO and COX pathways modulating hepatic endothelial cells from control and cirrhotic rats. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012;16(10):2461-70.
 22. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2006;43(3):485-91.
 23. Guillaume M, Rodriguez-Villarrupla A, Gracia-Sancho J, Rosado E, Mancini A, Bosch J, et al. Recombinant human manganese superoxide dismutase reduces liver fibrosis and portal pressure in CCl4-cirrhotic rats. *JHepatol*. 2013;58(2):240-6.
 24. Lavina B, Gracia-Sancho J, Rodriguez-Villarrupla A, Chu Y, Heistad DD, Bosch J, et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut*. 2009;58(1):118-25.
 25. Loureiro-Silva MR, Iwakiri Y, Abraldes JG, Haq O, Groszmann RJ. Increased phosphodiesterase-5 expression is involved in the decreased vasodilator response to nitric oxide in cirrhotic rat livers. *JHepatol*. 2006;44(5):886-93.
 26. Titos E, Claria J, Bataller R, Bosch-Marce M, Gines P, Jimenez W, et al. Hepatocyte-derived cysteinyl leukotrienes modulate vascular tone in experimental cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000;119(3):794-805.
 27. Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 1996;110(2):534-48.
 28. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980;78(1):92-9.
 29. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Groszmann RJ. Deficit in nitric oxide production in cirrhotic rat livers is located in the sinusoidal and postsinusoidal areas. *AmJPhysiol GastrointestLiver Physiol*. 2003;284(4):G567-G74.
 30. Ballet F, Chretien Y, Rey C, Poupon R. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;244:233-5.
 31. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2003;37(1):172-81.
 32. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, et al. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology*. 2002;122(2):387-93.
 33. Tripathi D, Therapondos G, Ferguson JW, Newby DE, Webb DJ, Hayes PC. Endothelin-1 contributes to the maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006.
 34. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*. 1996;24:233-40.
 35. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbig MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1149-56.
 36. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003;125(1):117-25.
 37. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.
 38. Gonzalez-Abraldes J, Albillas A, Banares R, del Arbol LR, Moitinho E, Rodriguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;121(2):382-8.
 39. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;53(2):273-82.
 40. Graupera M, March S, Engel P, Rodes J, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Sinusoidal endothelial COX-1-derived prostanooids modulate the hepatic vascular tone of cirrhotic rat livers. *AmJPhysiol GastrointestLiver Physiol*. 2005;288(4):G763-G70.
 41. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Villarrupla A, Garcia-Caldero H, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Enhanced vasoconstrictor prostanooid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *JHepatol*. 2007;47(2):220-7.
 42. Marteau P, Ballet F, Chazouilleres O, Chretien Y, Rey C, Petit D, et al. Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology*. 1989;9(6):820-3.
 43. Rosado E, Rodriguez-Villarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, Garcia-Caldero H, Bosch J, et al. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2013;58(4):1424-35.
 44. Albillas A, Lledo JL, Banares R, Rossi I, Iborra J, Calleja JL, et al. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology*. 1994;20(3):611-7.
 45. Albillas A, Banares R, Barrios C, Clemente G, Rossi I, Escartin P, et al. Oral administration of clonidine in patients with alcoholic cirrhosis. Hemodynamic and liver function effects. *Gastroenterology*. 1992;102(1):248-54.
 46. Groszmann RJ, Vorobioff J, Riley E. Splanchnic hemodynamics in portal-hypertensive rats: measurement with gamma-labeled microspheres. *AmJPhysiol*. 1982;242(2):G156-G60.
 47. Vorobioff J, Bredfeldt J, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1983;244:G52-G6.
 48. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1984;87:1120-3.
 49. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004;126(3):886-94.
 50. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *JHepatol*. 2005;43(1):98-103.
 51. Sieber CC, Sumanovski LT, Stumm M, van der KM, Battegay E. In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of basic fibroblast growth factor and nitric oxide. *JHepatol*. 2001;34(5):644-50.
 52. Angermayr B, Fernandez M, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut*. 2006.
 53. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats.

- Hepatology. 2007;46(4):1208-17.
54. Mosca P, Lee FY, Kaumann AJ, Groszmann RJ. Pharmacology of portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: role of endothelium. *Am J Physiol*. 1992;263(4 Pt 1):G544-G50.
 55. Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chu CJ, et al. Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats. *Hepatology*. 2001;33(4):816-20.
 56. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl):S215.
 57. Groszmann RJ. [Endothelial factors in portal hypertension]. *Rev Gastroenterol Mex*. 1994;59(2 Suppl):42.
 58. Gomis R, Fernandez-Alvarez J, Pizcueta P, Fernandez M, Casamitjana R, Bosch J, et al. Impaired function of pancreatic islets from rats with portal hypertension resulting from cirrhosis and partial portal vein ligation. *Hepatology*. 1994;19(5):1257-61.
 59. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT, Pizcueta MP, Casamitjana R, Rivera F, et al. Effects of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1988;254(3 Pt 1):G322-G8.
 60. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology*. 2001;120(4):975-83.
 61. Hori N, Okanoue T SYKK. Role of calcitonin gene-related peptide in the vascular system on the development of the hyperdynamic circulation in conscious cirrhotic rats. *Hepatology*. 1997; 1999;26::1111-9.
 62. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med*. 2001;7(7):827-32.
 63. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 2002;122(1):85-93.
 64. Genesca J, Gonzalez A, Catalan R, Segura R, Martinez M, Esteban R, et al. Adrenomedullin, a vasodilator peptide implicated in hemodynamic alterations of liver cirrhosis: relationship to nitric oxide. *Dig Dis Sci*. 1999;44(2):372-6.
 65. Trebicka J, Leifeld L, Hennenberg M, Biecker E, Eckhardt A, Fischer N, et al. Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2008;47(4):1264-76.
 66. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993;18:1139-43.
 67. Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology*. 1998;28:1467-73.
 68. Lee FY, Colombato LA, Albillas A, Groszmann RJ. Administration of N omega-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1464-70.
 69. Pizcueta P, Piquet JM, Fernández M, Bosch J, Rodríguez J, Whittle BJR, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology*. 1992;103:1909-15.
 70. Pizcueta MP, Piquet JM, Bosch J, Whittle BJR, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol*. 1992;105:105-84.
 71. García-Pagán JC, Fernandez M, Bernadich C, Pizcueta P, Piquet JM, Bosch J, et al. Effects of continued nitric oxide inhibition on the development of the portal hypertensive syndrome following portal vein stenosis in the rat. *Am J Physiol*. 1994;30:984-90.
 72. Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mice with targeted deletion of eNOS develop hyperdynamic circulation associated with portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(5):G1074-G81.
 73. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35(2):478-91.
 74. Jurzik L, Froh M, Straub RH, Scholmerich J, Wiest R. Up-regulation of nNOS and associated increase in nitric oxide vasodilation in superior mesenteric arteries in pre-hepatic portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43(2):258-65.
 75. Ferguson JW, Dover AR, Chia S, Cruden NL, Hayes PC, Newby DE. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2006;55(4):542-6.
 76. De Alba J, Clayton NM, Collins SD, Colthup P, Chessell I, Knowles RG. GW274150, a novel and highly selective inhibitor of the inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), shows analgesic effects in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain*. 2006;120(1-2):170-81.
 77. La Mura V, Pasarin M, Rodriguez-Villarrupla A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Abraldes JG. Liver sinusoidal endothelial dysfunction after LPS administration: a role for inducible nitric oxide synthase. *J Hepatol*. 2014;61(6):1321-7.
 78. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(5):G980-G7.
 79. Bruix J, Bosch J, Kravetz D, Mastai R, Rodes J. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1985;88(2):430-5.
 80. De Las HD, Fernandez J, Gines P, Cardenas A, Ortega R, Navasa M, et al. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38(2):452-9.
 81. Colombato LA, Albillas A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology*. 1992;15(2):323-8.

Evaluación y pronóstico en hipertensión portal

Dr. Eric López Méndez

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dra. Lourdes Ávila Escobedo

Departamento de Radiología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Dr. Ernesto Gálvez Calvo

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

DEFINICIÓN

La resistencia aumentada al flujo portal es el principal factor para la aparición y desarrollo de la hipertensión portal, la cual se define como la presencia de un gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPVH) > 5 mmHg, o bien la presencia de complicaciones clínicas derivadas de la misma como son ascitis, encefalopatía hepática, várices esofágicas, o síndrome hepatorenal, que generalmente se presentan con GPVH > 10 mmHg.¹

EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

En la actualidad las enfermedades hepáticas crónicas son la cuarta causa de muerte en México además de ser la segunda causa de muerte entre los 35 y 55 años de edad, siendo la enfermedad hepática por alcohol y la hepatitis viral las principales etiologías.

La transición epidemiológica de las enfermedades hepáticas crónicas es evidente en México, para el año 2020 se estima habrá 1.5 millones de personas con enfermedad hepática crónica, y para el 2050 1.9 millones de personas^{2,3}.

EVALUACIÓN Y PRONÓSTICO EN HIPERTENSIÓN PORTAL

El aumento de la presión portal se encuentra en los pacientes en la etapa final de las hepatopatías crónicas, la cirrosis. Previo al diagnóstico de cirrosis, existe una historia de muchos años, asintomática en muchos de los pacientes, de daño hepático progresivo. En el curso de la enfermedad, el paciente presentará las fases de cirrosis compensada y descompensada.

La historia natural de la cirrosis se representa por un largo periodo asintomático pero con daño constante y progresivo (cirrosis compensada), el cual producirá aumento significativo en la presión portal con disminución de la función hepática. El resultado posterior será aparición y sangrado de várices esofágicas, ascitis y encefalopatía hepática (cirrosis descompensada). Al momento de la aparición de estas complicaciones, la progresión de la enfermedad es más rápida y en un gran porcentaje de los casos provoca la muerte del paciente.⁴

Existen otras complicaciones que impactan de gran manera en la calidad de vida y mortalidad del paciente, dichas complicaciones son: ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, peritonitis bacteriana espontánea y sepsis.⁴

ESTADÍOS DE HIPERTENSIÓN PORTAL

En todo paciente con cirrosis hepática, debemos evaluar la evolución de la hipertensión portal e identificar el estadio donde se encuentra el paciente. La hipertensión portal se conforma por 5 estadios progresivos, tomando como modelo la progresión de la hipertensión portal. Figura 1.

Cirrosis hepática compensada

Estadio 1

Ausencia de várices esofágicas. La cirrosis compensada se caracteriza por la ausencia de sangrado variceal, ascitis, ictericia y encefalopatía hepática. Generalmente los pacientes se encuentran asintomáticos durante este estadio y logran una supervivencia media de 10 a 12 años con tasa de mortalidad de 1% por año. El tiempo promedio de descompensación es de 10 años.⁵

Estadio 2

Presencia de várices esofágicas. Las várices esofágicas aparecen cuando el GPVH es >10 mmHg. Los pacientes con ausencia de várices tienen un riesgo de desarrollarlas de 6.6% por año. Al comparar la presencia de várices esofágicas entre pacientes Child-Pugh A (40%) contra Child-Pugh C (85%) encontramos que el pronóstico de la enfermedad hepática se modifica en gran medida al desarrollar várices con una mortalidad de 3.4% al año en estadio 2. (4-42) La supervivencia acumulada en esta etapa a 79 meses es de 72% en comparación con 86% de los pacientes con ausencia de várices, en un estudio de 667 pacientes.⁵

Cirrosis descompensada

La transición a cirrosis descompensada se encuentra principalmente marcada por la aparición de ascitis, sangrado variceal o encefalopatía. El predictor más importante de descompensación es la medición del GPVH, debido a que el sangrado variceal se presenta a partir de > de 12 mmHg.

Los indicadores pronósticos de muerte varían entre la cirrosis compensada y descompensada, siendo Child-Pugh, MELD o sus componentes los más importantes.

Estadio 3

Sangrado sin ascitis. La mortalidad en este estadio es de alrededor de 19% a 5 años, aunque durante este periodo de tiempo solo 45% de los pacientes se mantiene en este estadio.⁵

Estadio 4

Ascitis sin sangrado. Al progresar en este estadio se encuentra que la mortalidad a 5 años es del 45% y solamente 37% de los pacientes se mantienen sin progresar al siguiente estadio a 5 años.⁵

Estadio 5

Ascitis más sangrado. La mortalidad en este estadio asciende a 56% a 5 años.⁵

1. CHILD, MELD

La evaluación del paciente cirrótico mediante CHILD PUGH, MELD es básico e importante al momento del diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad hepática.

Child-pugh evalúa la albúmina, bilirrubina total, INR, la severidad de la ascitis y el grado de encefalopatía. Se utiliza para evaluar el grado de afección hepática y valorar la tasa de supervivencia del paciente a 1 y 2 años:

- Grado A: 100% y 85%
- Grado B: 80% y 60%
- Grado C: 45% y 35%

Por su parte el Score MELD (Modelo en etapa terminal de enfermedades Hepáticas) es un sistema de puntuación de la gravedad de la enfermedad aplicado a pacientes adultos en espera de trasplante hepático. Se ha diseñado para mejorar el sistema de asignación de órganos en trasplante hepático y asegurar que los órganos disponibles están dirigidos a candidatos de trasplante según la gravedad de su enfermedad. Existe evidencia que demuestra correlación con la compensación del paciente, indicando que un MELD de 10 puntos se asocia a la descompensación en pacientes estables.⁶

La mortalidad estimada a 3 meses según en valor de MELD se presenta en la Tabla 1.

2. ENDOSCOPIA Y VÁRICES ESOFÁGICAS

Los pacientes con cirrosis presentan várices en el 40%, al momento del diagnóstico, 90% las desarrollarán durante el transcurso de la enfermedad⁷, el primer episodio de sangrado ocurrirá en el primer año posterior al diagnóstico de las várices⁸ y el riesgo de morir durante este primer evento es de 20%⁹.

Una vez presentes, las várices aumentan de tamaño progresivamente de pequeñas a grandes hasta que eventualmente sangran, se ha estimado que la progresión de várices pequeñas a grandes es de 2% al primer año, 8% a 2 años y 18% a 3 años, otros estudios reportan de 5% a 12% por año con una media de 7%^{10, 11, 12}, desde luego que esta variabilidad depende de los diferentes criterios de selección en los estudios. Las várices no se desarrollan cuando el gradiente de presión en venas suprahepáticas (GPVH) es menor de 10 mmHg¹³, por arriba de estos valores el tiempo promedio es de 4 años para desarrollar várices o incluso para que estas lleguen a sangrar, el estadio de Child y la hepatopatía por alcohol son factores independientes para el desarrollo de várices y/o riesgo de sangrado, el GPVH se incrementa con estos dos últimos factores, y también disminuye con la abstinencia y al mejorar la función hepática. Se considera que el incremento del GPVH es de riesgo para desarrollar várices y la reducción del mismo, ya sea espontánea o inducida por fármacos disminuye el riesgo de sangrado¹⁴.

Por lo que una vez presente el síndrome de hipertensión portal, será solo cuestión de tiempo el presentar várices, se han identificado factores de riesgo asociados a hemorragia variceal: Severidad de la cirrosis, tamaño de las várices y presencia de signos rojos en la pared de las várices.

En presencia de várices pequeñas el riesgo de sangrado es menor al 5% a dos años, en cambio los pacientes con várices grandes presentan un riesgo de sangrado del 30% a dos años y existen subgrupos de pacientes con Child C, várices grandes y signos rojos abundantes en la pared de las várices

que tienen un riesgo de sangrado cercano al 60% a 18 meses, estas tres variables han sido combinadas en el índice de NIEC (North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Várices)⁷. Por lo tanto los pacientes con cirrosis e hipertensión portal deben ser evaluados mediante endoscopia para detectar la presencia de várices, tamaño y signos rojos de las mismas.

El objetivo de identificar las várices se fundamenta para el inicio de la terapia profiláctica.

a) Indicadores de várices y predictores de su desarrollo

En el congreso de Baveno V¹⁵ se mantienen algunos de los conceptos e ideas postuladas en el congreso Baveno IV acerca de la evaluación de várices esofágicas mediante endoscopia. Algunas de las afirmaciones establecen que: No existen indicadores satisfactorios no endoscópicos de várices esofágicas, de tal manera que el ESCRUTINIO ENDOSCÓPICO continúa siendo la mejor práctica para la detección de várices. Por lo que en todo paciente con cirrosis diagnosticada clínica y/o histológicamente deberá realizarse una endoscopia para la detección de várices, si no hay várices deberá repetirse la endoscopia en 2-3 años y si estas existen y son pequeñas deberá repetirse en 1-2 años¹⁶ (nivel y grado de evidencia III C).¹⁵

b) ¿Es posible reemplazar la endoscopia como escrutinio para la detección de várices?

En este sentido debe mencionarse que la realización de endoscopia es irremplazable, puesto que ningún otro método permite saber si el paciente tiene várices y menos aún saber el tamaño de las mismas. Estudios empleando métodos no invasivos señalan que la relación plaquetas/ diámetro del bazo en mm. con una valor de cohorte de 909 tiene una valor predictivo negativo del 100%¹⁷, este resultado fue validado en un segundo grupo de pacientes y el escrutinio fue más costo-beneficio tomando en cuenta este índice que realizar endoscopia a todos los pacientes. Otro estudio mostró trombocitopenia y esplenomegalia como

predictores de várices grandes, una cifra de plaquetas < 68,000 mm³ con sensibilidad de 71% y especificidad de 73%, y la esplenomegalia con sensibilidad y especificidad de 75% y 58%, respectivamente pudiendo clasificar a los pacientes en cuatro grupos con un riesgo para várices de 4% al 34%¹⁸. Otros predictores de várices son un tiempo de protrombina < 70%, diámetro de la vena portal > 13 mm y cifra de plaquetas < 100,000 mm³, sugiriendo que solo aquellos pacientes con esta alteración deben ser sometidos a la endoscopia para documentar la presencia de várices¹⁹, existe otro reporte en la literatura en el que trombocitopenia y ascitis correlacionan con la presencia de várices grandes²⁰.

Existen diferentes reportes sobre la evaluación por ultrasonido Doppler de las velocidades de los flujos en la vena porta y arteria hepática, mostrando de forma persistente disminución de la velocidad del flujo portal en los pacientes con cirrosis e incremento del índice de resistencia en la arteria hepática²¹, la mayoría de estos estudios han empleado el índice de pulsatilidad y de resistencia para evaluar el flujo sanguíneo en diferentes órganos, el incremento de estos índices traduce vasoconstricción y por lo tanto disminución de flujo²²⁻²⁶. Existen dificultades técnicas en cuanto a la medición del índice de pulsatilidad y resistencia, lo cual dificulta la reproducibilidad de los valores, sin embargo, se ha demostrado que aun cuando existe variabilidad significativa interobservador, esta disminuye a niveles no significativos con programas de entrenamiento²⁷. La correlación por ultrasonido es muy pobre para presencia de várices.

La elastografía (fibroscan), que se discute más adelante, ha demostrado ser un buen estudio de diagnóstico para confirmar la presencia de cirrosis con sensibilidad y especificidad de hasta el 90% y puede correlacionar con hipertensión portal significativo y desarrollo de várices esofágicas.²⁸

3.- CATETERISMO HEPÁTICO (GPVH)

El gradiente de presión en venas suprahepáticas consiste en medir la presión del sinusoides hepático a través de las venas

suprahepáticas, reflejando la presión en sistema venoso portal. Se introduce un catéter a través de acceso venoso (yugular o femoral) a la vena suprahepática y se mide la presión libre y enclavada; la diferencia entre estos valores constituye el gradiente de presión hepática (GPVH (gradiente)= PSHE (enclavada) – PSHL (libre)). El GPVH es el parámetro que se emplea en todas las publicaciones para definir pronósticos y resultados de tratamiento farmacológico²⁹. Figura 2

Se define como normal un gradiente menor a 5 mmHg, hipertensión portal clínicamente no significativa cuando el gradiente oscila entre 5 a 10 mmHg, e hipertensión portal significativa cuando el gradiente es > 10 mmHg³⁰. Un gradiente > 10 mmHg se asocia a la presencia várices esofágicas y por arriba de 12 mmHg existe riesgo de que las várices sangren³¹. Es el cateterismo hepático el único método disponible en el presente para predecir el desarrollo de várices.

a) Descompensación hepática (ascitis / encefalopatía)

En pacientes con cirrosis compensada es decir estadíos tempranos, no está definida una estrategia de escrutinio para desarrollo de estas complicaciones, sin embargo sabemos que el incremento de la presión portal se asocia a estas complicaciones siendo el GPVH la única herramienta de escrutinio y predicción (no validada) en estos enfermos. Recientemente se publicó un trabajo sobre el GPVH en una cohorte de 213 pacientes seguidos prospectivamente cada 3 meses hasta la presencia de descompensación (ascitis, encefalopatía o hemorragia variceal) los pacientes con GPVH < 10 mmHg tuvieron 90% de probabilidades de no presentar descompensación durante un seguimiento promedio de 4 años. En el análisis multivariado se identificaron tres predictores: GPVH, MELD y albúmina, siendo el GPVH el de mayor capacidad diagnóstica sobre los otros dos^{7,32}. Este estudio demostró en el seguimiento descompensación en 62 de 213 pacientes (29%); las descompensaciones fueron: Ascitis en 46 (21.6%), hemorragia variceal en 6 (3%) y encefalopatía en 17 (8%), por lo tanto el

GPVH permite identificar dos grupos en el escrutinio y vigilancia en la hipertensión portal: aquellos con GPVH < 10 mmHg con un 90% de posibilidades de no descompensarse y aquellos con GPVH > 10 mmHg con alto riesgo de descompensación, esto sugiere un método muy importante a tener en cuenta en el escrutinio de los pacientes con hipertensión portal con una aplicación clínica del GPVH.

b) Respuesta a tratamiento

Por otro lado también se ha estudiado el hecho que la reducción del gradiente a menos de 12 mmHg en los pacientes que reciben profilaxis para la hemorragia variceal con betabloqueadores no cardioselectivos, tienen una menor frecuencia de ascitis y/o encefalopatía relacionadas a una reducción de la hipertensión portal con impacto en sobrevida³³.

El conseguir una reducción del GPVH tiene también implicaciones pronósticas importantes, de los estudios realizados en profilaxis primaria y secundaria se conocen los valores de respuesta hemodinámica que son una reducción del GPVH a < 12 mmHg o una reducción > al 20% de valores básales para conseguir disminución en la posibilidad de resangrado, sin embargo en términos de descompensación el concepto de respuesta o meta hemodinámica podría modificarse a los 10 mmHg. Concepto que deberá ser validado en el futuro. Debido a la naturaleza invasiva del procedimiento y a la necesidad de mediciones seriadas para evaluar correctamente la respuesta a un tratamiento, la medición seriada del GPVH se reserva en la actualidad únicamente para protocolos de investigación.

4.- ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (LEUCOPENIA Y TROMBOCITOPENIA ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN PORTAL)

Un concepto importante a tener en cuenta en la búsqueda de hipertensión portal es el desarrollo de trombocitopenia y leucopenia, ya se ha mencionado previamente la relación entre trombocitopenia y presencia de várices. La presencia de plaquetas < 150,000 mm³ y leucocitos < 4000 mm³ en pacientes con cirrosis aparentemente

estables o que se presentan con estas alteraciones hematológicas debe obligar a la búsqueda intencionada de complicaciones asociadas a hipertensión portal. La trombocitopenia es con mucho la alteración más común y primer anormalidad hematológica presente en los enfermos con cirrosis, a 5 años de seguimiento los pacientes con estas alteraciones hematológicas tienen una mayor mortalidad y descompensación clínica comparada con los pacientes que presentan cifras mayores de leucocitos y plaquetas, mostrando correlación inversa entre menor cifra de leucocitos y mayor GPVH.³⁴

5.- FIBROSCAN

El uso de elastografía mediante Fibroscan permite tener una medición de la dureza hepática más rápido y con la seguridad de ser un método no invasivo. Mediante la sonda de ultrasonido, se emiten ondas de 50 mega Hertz de frecuencia a través del tejido hepático y posteriormente la sonda utiliza ultrasonido con ecos pulsátiles para medir la velocidad con que se propagan las ondas. Esta velocidad se correlaciona directamente con fibrosis. Es importante recordar que se necesitan 2-3 horas de ayuno previo a la prueba para tener mediciones correctas.

Algunas de las limitaciones de este método de estudio son:

No puede utilizarse en pacientes con ascitis debido a que las ondas no se propagan bien en el líquido lo cual causa alteración en las mediciones, pacientes muy delgados tienen espacios intercostales reducidos, lo cual se dificulta la localización de un punto que permita emitir bien las ondas de ultrasonido.²⁸

Actualmente se ha evaluado la capacidad del fibroscan para predecir la presencia y grado de várices encontrando los siguientes resultados: para detección de várices un valor de corte de 13.9 kPa S 95% E 43%, para la discriminación entre várices pequeñas y grandes el valor más útil fue de 19 kPa S 91% E 60%. También se ha demostrado una buena correlación entre fibroscan e

hipertensión portal significativa > 10 mmHg, siendo 13.6 el valor de corte por fibroscan a partir del cual se encontró hipertensión significativa, S 97% E 92%. Sin embargo la predicción de várices no fue buena con un valor de corte de 17.6 kPa S 90%, E 43 %.²⁸ Detectando solo al 40% de los pacientes que no tienen várices.

6.- MARCADORES SEROLÓGICOS DE FIBROSIS

Fibrotest

La prueba Fibrotest es un estudio de biomarcadores (alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, Gammaglutamil transpeptidasa, bilirrubina total y ALT) en el cual el resultado de 6 pruebas de laboratorio generan un score que correlaciona con la magnitud de daño en los pacientes con afección hepática por cualquier etiología.³⁵ Los resultados se expresan de la siguiente manera en relación a la escala METAVIR. Tabla 2.

Existe una discordancia de 25% entre el resultado del FibroTest y la biopsia hepática, lo cual puede ser atribuible a ambos métodos de estudio.³⁵ Además la capacidad de Fibrotest para detectar várices comparada con plaquetas y Child con un valor de corte de 0.8 para el fibrotest tiene S 92%, E 21 % VPP 79% y VPN 44%. Muy poco útil³⁶

7.- PREDICCIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL Y RIESGO DE SANGRADO VARICEAL EMPLEANDO VARIABLES METABÓLICAS NO INVASIVAS

Se demostró en pacientes con cirrosis correlación entre la presencia de várices con el índice HOMA y los niveles de adiponectina. Ambos parámetros también correlacionaron significativamente con el GPVH. El índice HOMA (insulina en microunidades por glucosa en milímoles dividido entre 22.5) también se asoció a mayor riesgo de sangrado variceal: Un índice HOMA > 4 mostró AUROC 0.792, S 89.7 y E 71%. VPN 88% y VPP 74%, niveles de adiponectina > 19.2 AUROC 0.646, S 79.6, E 74.1, VPN 80%, VPP 73% para presencia de várices.

Los pacientes con un índice HOMA > 4 estuvieron libres de sangrado variceal en el 67% a diferencia de los < 4 que estuvieron libres de sangrado en el 97%, mostrando que a mayor índice HOMA mayor riesgo de sangrado: 33% vs 3 % de sangrado.³⁶

CONCLUSIONES

En la evaluación y pronóstico de la hipertensión portal contamos con elementos clínicos y alteraciones de laboratorio que se presentan en etapas avanzadas y generalmente descompensadas de la cirrosis, es decir cuando el paciente tiene hipertensión portal clínicamente muy significativa. Pocos predictores de descompensación permiten detectar al paciente estable y compensado en riesgo de descompensación, el GPVH y MELD con valores de corte de 10 para ambos podría tener aplicación en el pronóstico de los pacientes compensados en riesgo de descompensación.

Fig 1. Estadios de Hipertensión Portal

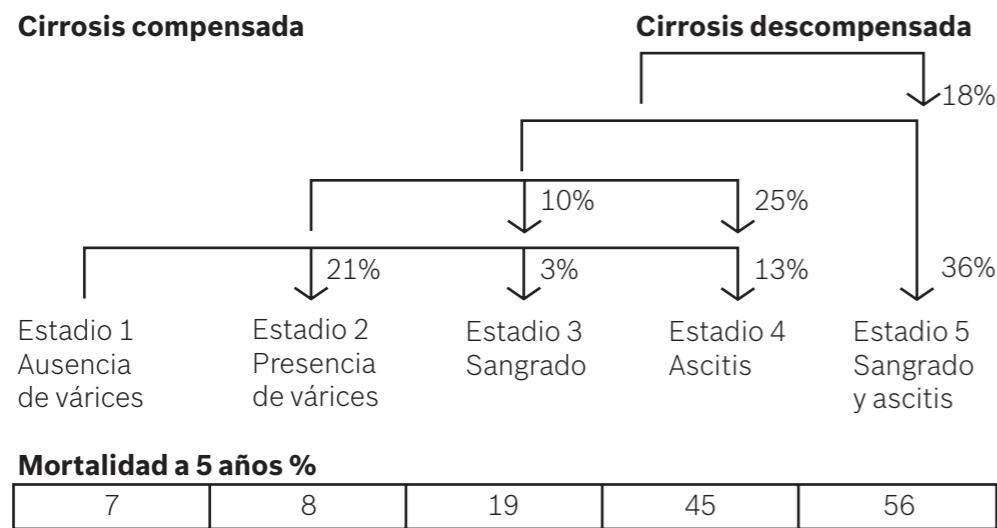


Figura 2.- A) La medición con catéter con balón permite obtener la presión suprahepática enclavada (PSHE) en el mismo sitio y en un área mucho mayor. B) Al desinflar el balón se obtiene la presión suprahepática libre (PSHL). C) Registro de la toma de presiones, Gradiente: $33 - 10 = 23 \text{ mmHg}$.

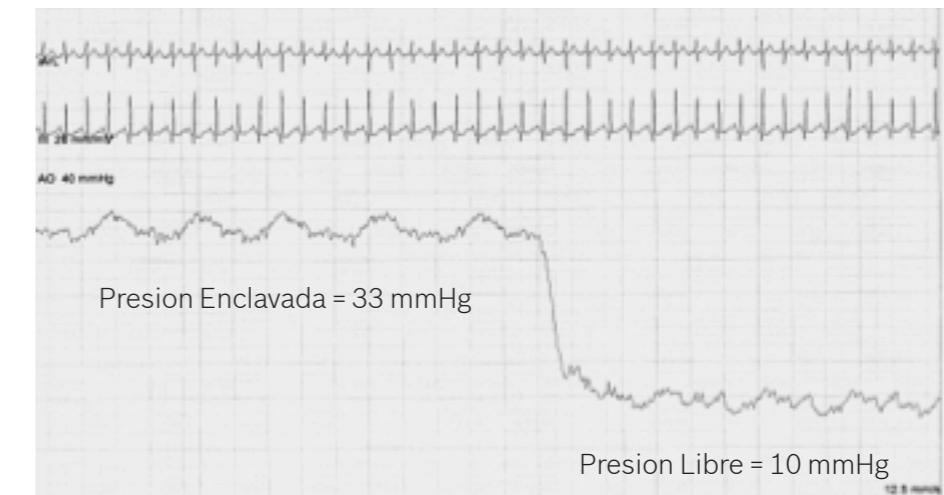
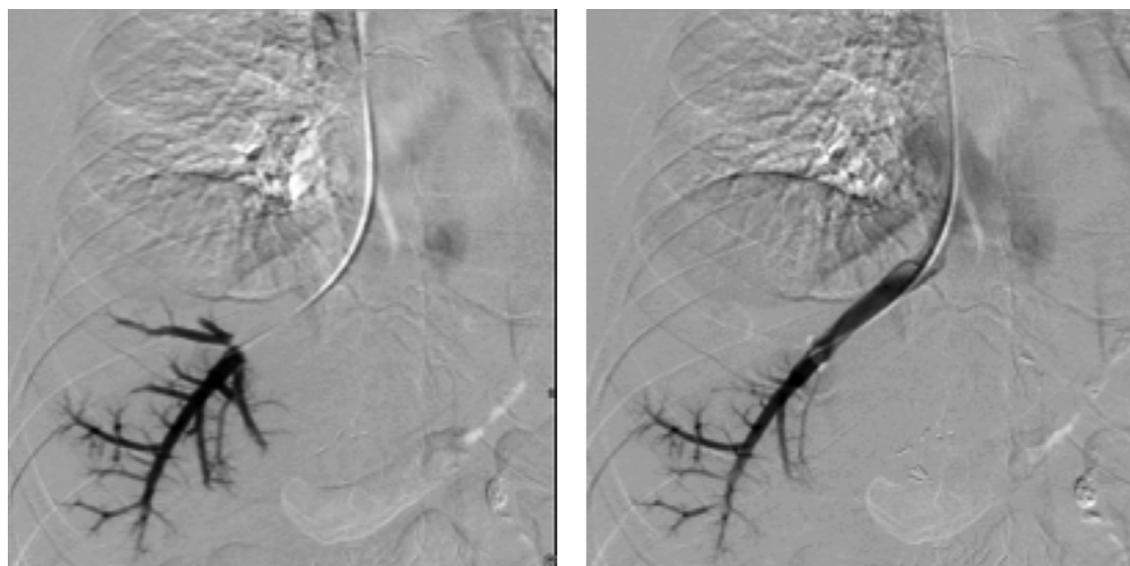


Tabla 1. Mortalidad a 3 meses evaluada por score MELD. A partir de 10 puntos del score, se establece que los pacientes se encuentran descompensados.

MELD	MORTALIDAD
40	71.3%
30-39	52.6%
20-29	19.6%
10-19	6.0%
<9	1.9%

Tabla 2. Correlación de los resultados en la prueba FibroTest y escala METAVIR.

FibroTest	METAVIR
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch J, García Pagán JC. Complications of cirrhosis. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141-156.
2. Casillas-Guzmán GB, Saraiba-Reyes M, et col. Manifestation of portal hypertension diagnosed by endoscopy in cirrhotic patients in the Hospital general de Mexico. *Rev Med Hops Gen Mex* 2011; 74;3:126-131
3. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, et al et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4:52-55.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31.
5. Dollinger M, D'Amico G, Villanueva C, Burroughs AK, Planas R, Garupera I. A clinical staging system for cirrosis: a multicenter cohort study of 1858 patients. *Hepatol* 2010;52:329^a
6. Ripoll C, Bañares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology*. 2005;42:793-801.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
8. North-Italian Endoscopic club. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319:983-9.
9. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patient with cirrosis and esophageal varices. *N Engl J Med* 1991;324:1532-8
10. D'Amico G, Pasta L, Madonna S, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *DDW* 2001, Atlanta, 20-23 May 2001.
11. Merli M, Nicolini G, Angeloni S. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatology* 2003;28:266-72.
12. Merkel C, Marin R, Angelini P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):476-84.
13. García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24.
14. Vorobioff J, Groszmann R, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: A ten year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111:701-9
15. De Franchis R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
16. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension :report of the Baveno V Consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768
17. Giannini E, Botta F, Borro P, et al. platelet count/spleen diameter ratio. Proposal and validation of a non invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52: 1202-1205.
18. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 81-5.
19. Schepis F, Camma C, Niciforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?. *Hepatology* 2001; 33:333-8.
20. Ng FH, Wong SY, Loo CK, et al. Prediction of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14: 785-90.
21. Kok T, Van der Jagt EJ, Haagsma EB, et al. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand Journal Gastroenterol Suppl*. 1999;230:82-8. Review
22. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. The pulsatility index and de resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Jul;12:1376-80.
23. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H. Renovascular resistance assessed by Doppler ultrasonography in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1424-9.
24. Heine GH, Girndt M, sester U, et al. No rise in renal Doppler resistance indices at peak serum levels of cyclosporin A in stable kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1639-43.
25. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998; 28:932-6.
26. Piscaglia F, Gaiani S, Siringo S, et al. Duplex-Doppler evaluation of the effects of propranolol and isosorbide-5-mononitrate on portal flow and splanchnic arterial circulation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:475-81.
27. Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, et al. Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic and renal arterial doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997 ;27:986-92.
28. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230-235.
29. Perelló A, Escorcell A, Bru C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-7.
30. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, et al. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:309-17.
31. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-9.
32. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(2):481-8.
33. Abraldes J, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.
34. Qamar AA, Grace N, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:689-95.
35. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTTest as a non-invasive marker of liver fibrosis". *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 32;6: 22-39.
36. Thabut D, Trabut JB, Massard J, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices by fibrotest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271-278.

Current therapies for portal hypertension in patients with cirrhosis: drugs, endoscopy and TIPS, when and how?

Dra. Lourdes Cabrera

Dr. Puneeta Tandon

Dr. Juan G. Abraldes

Cirrhosis Care Clinic (CCC). Liver Unit. Division of Gastroenterology.

University of Alberta. Edmonton. Canada.

1. RATIONALE FOR THE TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION

Increased vascular resistance to portal blood flow at the hepatic microcirculation is the initial factor leading to portal hypertension¹. Reducing intrahepatic resistance is a strategy to reduce portal pressure in cirrhosis. This can be achieved by improving the architectural abnormalities, using drugs to prevent/reverse sinusoidal remodelling and fibrogenesis or by specific treatments for the underlying liver disease. In addition, the increased hepatic vascular tone of the cirrhotic livers can be reduced by hepatic vasodilators. The increased resistance can also be reduced bypassing the liver using portal-systemic shunt surgery or transjugular intrahepatic portal-systemic shunts (TIPS)².

A second factor contributing to portal hypertension is an increased blood flow through the portal venous system^{3,4}. Splanchnic hyperaemia explains why portal hypertension persists despite the establishment of an extensive network of portalsystemic collaterals. The increased portal venous inflow can be treated pharmacologically by means of splanchnic vasoconstrictors such as vasoressin and its derivatives, somatostatin and its analogues and non-selective beta-adrenergic blockers^{5,6}.

Endoscopic therapies (injection sclerotherapy, banding ligation or obturation with glue injection) complete the spectrum of treatments for portal hypertension.

The act directly on the varices and therefore they do not reduce portal pressure.

2. CLINICAL SCENARIOS FOR THE TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION

Varices are present in approximately 30-40% of compensated patients at the time of diagnosis, and in 60% of decompensated patients. In cirrhotic patients without varices at first endoscopy, the annual incidence of new varices is 5-10%⁷. An HVPG over 10 mmHg is the strongest predictor of the development of varices⁸. Once developed, varices usually increase in size from small to large before they eventually rupture and bleed. The reported rate of progression is heterogeneous (5%-30% per year).

The factor most consistently associated with variceal progression is the degree of liver failure, as assessed by Child-Pugh class B and C⁷. Other factors include alcoholic etiology of cirrhosis and the presence of red wale markings on the varices⁹.

In patients without varices, pharmacological therapy is not indicated. This is based on data from a large multi-center randomized controlled trial where the non-selective beta-adrenergic blocker (NSBB) timolol did not reduce the rate of variceal development or the rate of variceal haemorrhage⁸. Additionally, moderate to severe adverse events were more frequent in the non-selective beta-blocker group (48%) than in the placebo group (32%).

In patients with varices, the clinical scenarios for treatment include primary and secondary prophylaxis against variceal haemorrhage and the treatment of acute variceal haemorrhage.

Applicable to reduce variceal progression in all of these scenarios (including those patients without varices) is the treatment of ongoing causes of hepatic injury. (This includes abstinence in alcoholics¹⁰, antivirals in both Hepatitis B¹¹ and Hepatitis C related cirrhosis^{12,13}, weight loss in NASH¹⁴, corticosteroids in autoimmune hepatitis, phlebotomies in hemochromatosis^{15,16} and copper chelators in Wilson's disease). On this basis, in patients without varices at baseline the recent Baveno VI consensus statement¹⁷ proposed to repeat endoscopy every two years in compensated patients with ongoing liver injury, and every three years in patients without ongoing liver injury.

In patients with decompensated cirrhosis it should be repeated once yearly. In patients with small varices at baseline endoscopy should be repeated yearly in patients with ongoing liver injury and every two years in patients without ongoing injury. Additional therapeutic options and follow-up recommendations are unique from one scenario to another and are discussed below.

2.1. Primary prophylaxis (prevention of first bleeding)

Varices are categorized as small or large, the latter referring to varices that are over 5 millimeters in diameter¹⁸. The risk of variceal bleeding is significant in patients with large varices or in patients with small varices who have high-risk indicators (Child-Pugh class C disease or red color signs on the varices).

In these patients, prophylaxis of first bleeding is recommended. In the remaining patients with small varices and no high-risk indicators (Child-Pugh A/B and/or without red signs), current evidence does not unequivocally support a benefit with NSBB therapy^{19, 20}. Accordingly, the decision to initiate treatment in these patients can be taken according to patient preferences.

Non-selective beta-blockers (NSBB) and endoscopic band ligation (EBL) are the two available therapeutic options for primary prophylaxis in patients with large varices. In patients with small varices who require prophylaxis (high-risk features), therapy with NSBB is recommended¹⁸.

2.1.1. Pharmacological therapy

Non-selective beta-blockers (propranolol or nadolol) work by reducing portal pressure. As compared to placebo, NSBB's reduce the risk of first variceal bleeding (from 30% to 14%)²¹ and have also been associated with a reduction in mortality²².

Two recent observational studies raised caution about the use of NSBB in patients with advanced cirrhosis, either with refractory ascites or after an episode of spontaneous bacterial peritonitis (SBP). In the first one, the effect of NSBB on mortality was assessed in a series of 151 consecutive patients admitted for refractory ascites²³. The authors showed that after adjusting in a multivariable analysis, NSBB use was associated with increased mortality. Patients on NSBB were more advanced, and the statistical adjustment for other potential predictors was not optimal, and therefore the interpretation is difficult. In the second one NSBB improved survival in patients with ascites and no SBP, but worsened survival after the SBP episode²⁴.

The authors showed that after SBP patients on NSBB had lower blood pressure and higher risk of hepatorenal syndrome, though it is unclear from the report whether the patients were maintained on NSBB or not after the SBP. However, two very recent studies assessing large cohorts of patients with ascites found no differences in mortality in patients treated or not treated with NSBBs, including in those with refractory ascites^{25, 26}. The recommendation in Baveno VI consensus conference¹⁷ was to use NSBBs with caution in patients with refractory ascites, and to stop them in case of hyponatremia (with sodium less than 130 meq/L), hypotension (systolic blood pressure less than 90 mmHg) or acute kidney injury.

Promising data suggests that the NSBB/anti-alpha-adrenergic agent carvedilol may be a superior option for primary prophylaxis²⁷⁻²⁹. The dose recommended is 12.5 mg per day. Doses of >12.5 mg per day did not result in further decreases in portal pressure, but did increase the risk of arterial hypotension and bradycardia. These side effects are likely to be particularly relevant in patients with refractory ascites and/or baseline hypotension, where the use of carvedilol is not recommended.

Icosoride 5-mononitrate (ISMN) is not recommended for the primary prophylaxis of esophageal varices. Alone, ISMN therapy increases mortality in patients with cirrhosis³⁰. In combination with NSBB therapy, double blind placebo controlled randomized controlled trials have shown a higher rate of adverse events with no significant benefit^{31, 32}.

2.1.2. Endoscopic band ligation

When EBL is compared to NSBB, meta-analysis of available data suggests that EBL is superior to NSBB in reducing the occurrence of first variceal haemorrhage (fig 1a), with no differences seen in mortality (fig 1b). The strength of the conclusion that EBL is superior to NSBB is however significantly limited by the quality of the trials included in the analysis. When only trials with more than 100 patients and fully published are included, there are no differences in rebleeding or mortality. Although NSBB have similar rates of adverse events³³, most NSBB associated side-effects (hypotension, tiredness, breathlessness, poor memory, insomnia) are easily managed by adjusting the dose or discontinuing the medication. In contrast, side effects related to EBL are less common but can be lethal, causing death in an estimated 1% of treated patients³⁴.

Given the above information and consistent with guidelines¹⁷ in patients with large varices, it is our clinical practice to counsel patients on the risks and benefits of both NSBB and EBL so that they can make an informed decision on their choice of first-line therapy³⁵.

2.2. Secondary Prophylaxis (prevention of recurrent bleeding from esophageal varices)

Patients surviving a first episode of variceal bleeding require secondary prophylaxis³⁴. Without it, they have a risk of over 60% of experiencing recurrent haemorrhage within two years from the index episode. Secondary prophylaxis should start as soon as possible from day 6 of the index variceal bleed⁷. Available treatments for preventing variceal rebleeding include pharmacological therapy, endoscopic therapy, transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS) and surgical shunting.

2.2.1. Pharmacological therapy

NSBB (propranolol or nadolol) are the mainstay of pharmacological therapy for secondary prophylaxis. Alone, they reduce rebleeding rates (from 63% to 42%), overall mortality (from 27% to 20%) and bleeding related mortality³⁴. The addition of ISMN to an NSBB further enhances the portal pressure reduction, to 33-35%^{21, 36}. Unfortunately, although this combination of ISMN and NSBB appears to be the best pharmacological approach to prevent rebleeding, it is poorly tolerated and in our experience, not commonly utilized.

2.2.2. Endoscopic therapy

Endoscopic banding ligation (EBL) is superior to sclerotherapy, due to less frequent and less severe complications. Thus, EBL is at present the endoscopic treatment of choice. Variceal eradication is achieved with a lower number of EBL sessions than with sclerotherapy, but EBL is associated with higher rate of variceal recurrence. There is no benefit and probably harm to add sclerotherapy to EBL and therefore this combination is not recommended. EBL should be repeated every 2-4 weeks until variceal obliteration, then carried out regularly (every 6-12 months) to evaluate for recurrence³⁷.

2.2.3. Combination of pharmacological and endoscopic therapy

Unpublished data from an individual patient meta-analysis presented in Baveno VI conference¹⁷ showed that the combination of NSBB with EBL is more effective

than EBL alone for secondary prophylaxis, since it reduces both rebleeding and mortality. On the contrary, the combination of NSBB+ISMN+EBL was not superior to NSBB+ISMN alone either in preventing rebleeding or mortality. However, the wide confidence intervals of the ORs for this comparison do not allow inferring non-inferiority of NSBB+ISMN alone. Therefore, combination of NSBB+EBL should still be first choice.

2.2.4. Role of TIPS

Patients who rebleed despite combined treatment with EBL and drug therapy, especially if experiencing a major rebleeding episode, should be considered for a TIPS¹⁷. TIPS, however, should not be used as a first line therapy to prevent rebleeding. When compared to endoscopic therapy or pharmacological therapy TIPS was more effective preventing rebleeding, but was associated with more hepatic encephalopathy, without differences in survival⁶. These trials were conducted with non-covered stents. A recent trial compared small diameter covered-TIPS (8 mm) vs a group of treated with drugs or endoscopy according to the response of the portal pressure in Child-Pugh A or B patients³⁸. It again showed that TIPS was more effective in preventing rebleeding, but it was associated with more adverse events and did not improve survival.

2.3. The acute bleeding episode

Ruptured oesophageal varices cause 70% of all upper gastrointestinal bleeding episodes in patients with portal hypertension. Thus, in any cirrhotic patient with acute upper gastrointestinal bleeding, a variceal origin should be suspected. Diagnosis is established at emergency endoscopy based on observing one of the following: a) active bleeding from a varix (observation of blood spurting or oozing from the varix) (nearly 20% of patients); b) white nodule or clot adherent to a varix; c) presence of varices without other potential sources of bleeding. Endoscopy should be performed with 12 hours of admission (and preferably within 6 hours).

Current mortality of acute variceal bleeding in cirrhosis is 15-20%. The best model for predicting the risk of mortality in patients with esophageal variceal bleeding is the MELD score. A MELD score >19 points is associated with >20% mortality, whereas a MELD score < 11 points is associated with a mortality risk <5%³⁹.

Acute variceal bleeding should be managed in an intensive care setting by a team of experienced medical staff, including well-trained nurses, clinical hepatologists, endocrinologists, interventional radiologists, and surgeons. Lack of these facilities demands immediate referral. A standardized set of orders can optimize adherence to guideline based care⁴⁰. The initial therapy is aimed at hemodynamic resuscitation, initiation of vasoconstrictor therapy, antibiotics and endoscopic hemostasis (Fig. 2).

2.3.1. General management

The general management of the bleeding patient is aimed at correcting hypovolemic shock (with judicious volume replacement and transfusion) and at preventing complications associated with gastrointestinal bleeding (bacterial infections, hepatic decompensation, renal failure)⁷. Tracheal intubation should be considered if there is any concern about the airway. The risk of aspiration increases in the setting of hepatic encephalopathy and is further exacerbated by endoscopic procedures.

Blood volume replacement should be initiated as soon as possible with plasma volume expanders, aiming to maintain the systolic blood pressure around 100 mmHg. A rapid correction of hypovolemia is particularly important to reduce the risk of renal failure and impaired hepatic perfusion. Blood transfusion should follow a restrictive strategy targeting a hemoglobin of 70 mg/dL, except in patients with rapid ongoing bleeding or with ischemic heart disease⁴¹.

There is insufficient data to make recommendations about the role of platelet transfusions or fresh frozen plasma. Additionally, although the post-hoc analysis of an RCT suggested that the addition of

recombinant activated factor VII (rFVIIa) improved the results of the standard treatment with drugs+EBL in patients with moderate and advanced liver failure (stages B and C of the Child-Pugh classification)⁴², these findings were not confirmed in a randomized controlled trial carried out in a high risk population (defined as patients with active bleeding at endoscopy and a Child-Pugh score ≥8 points)⁴³. An individual patient meta-analysis of both studies⁴⁴ showed a significantly lower rate of in treatment failure with rFVIIa during the first 5 days after bleeding, and this effect was more marked in patients with a Child-Pugh score >8. Since there was no effect on mortality and the studies showed a potential risk for arterial thrombotic events, rFVII is currently not recommended in the management of acute variceal bleeding.

The use of 5-7 days of prophylactic antibiotics reduces the risk of mortality, bacterial infection, rebleeding and duration of stay in hospital⁴⁵. According to currently available data, antibiotics should be given to all patients from admission. The choice of antibiotic should be based on patient's characteristics and local patterns of resistance. In patients with "advanced cirrhosis" (as defined by 2 or more of severe malnutrition, serum bilirubin >51 umol/L, ascites, hepatic encephalopathy), or in centres with high quinolone resistance intravenous ceftriaxone may be the antibiotic of choice⁴⁶. In Child-Pugh A patients the risk of infection is extremely low, and antibiotics can be probably avoided⁴⁷.

2.3.2. Specific therapy for control of bleeding

The combination of vasoactive drugs and endoscopic therapy is superior to either alone in the control of bleeding and incidence of 5 day rebleeding⁴⁸.

2.3.2.1. Pharmacological therapy

Vasoactive drug therapy should be started as soon as possible (ideally during the transfer to hospital or at arrival to hospital). A recent meta-analysis concluded that as compared to placebo/control, the use of a vasoactive agent was associated with a lower risk of mortality at 7 days

(Relative risk 0.74; 95% CI 0.57-0.95), improved hemostasis (RR 1.21; 95% CI 1.13-1.30), lower transfusion requirements and shorter duration of hospitalization⁴⁹. The selection of the vasoactive drug depends on available local resources. Terlipressin, somatostatin or octreotide are acceptable options. The most recent meta-analysis did not detect a significant difference in their efficacy⁴⁹. Furthermore, a very recent large (n=780) randomized trial with a non-inferiority design compared the efficacy of terlipressin, somatostatin and octreotide in combination with endoscopic therapy. The rates of treatment failure at 5 days were comparable with the 3 drugs⁵⁰. The optimal duration of drug therapy is not well established.

2.3.2.2. Endoscopic therapy

EBL is the endoscopic therapy of choice for the initial control of bleeding as it is associated with less adverse events and less mortality than sclerotherapy⁵¹. Endoscopic therapy should be performed soon after initial resuscitation when the patient is stable and bleeding has ceased or slowed. In absence of contraindications (prolonged QT interval), an infusion of erythromycin (250mg IV 30-120 minutes before endoscopy prior to endoscopy) is recommended⁵² since it reduces the need for a second endoscopy, transfusion requirements and it may shorten the length of hospital stay.

2.3.3. Rescue therapies: tamponade, surgery and TIPS

In 10-20% of patients variceal bleeding is unresponsive to initial endoscopic and/or pharmacologic treatment. In this case, the patient should be offered a derivative treatment, before his clinical status further deteriorates. Balloon tamponade achieves hemostasis in 60% to 90% of variceal bleedings but should only be used in the case of a massive bleeding, for a short period of time (less than 24 hours) as a temporal "bridge" until definite treatment is instituted⁵. Bleeding recurs after deflation in over half of the cases and severe complications are common. Recent case series suggest that the use of esophageal covered stents might achieve haemostasis in most patients with refractory bleeding,

with the advantage over tamponade of less severe complications despite longer periods of treatment^{53,54}. Adequately designed trials should confirm these findings.

Both TIPS and surgical shunts are extremely effective at controlling variceal bleeding (control rate approaches 95%), but due to worsening of liver function and encephalopathy mortality remains high⁵⁵. TIPS is first choice, since most patients requiring rescue treatment have advanced liver disease with unacceptable surgical risk. It should be taken into account that in patients with Child-Pugh score over 13 points mortality with TIPS approaches 100%. This clearly indicates that some patients do not benefit from TIPS in this setting⁵⁶.

2.3.4. Stratified approach to acute variceal bleeding

Two recent studies showed that use early treatment with TIPS (in most cases within 24 hours from admission) in high risk patients, identified by an HVPG >20 mmHg⁵⁷ or by clinical data (Child-C patients or Child B with active variceal bleeding)⁵⁸, had significantly less treatment failure and lower mortality than patients undergoing standard therapy (even using TIPS as a rescue therapy for failures). Recent observational data confirm the efficacy of early-TIPS achieving bleeding control, but the effects on mortality are less clear-cut^{59, 60}. Importantly none of these studies showed more adverse effects with TIPS, and the rates of encephalopathy were similar with TIPS and standard therapy.

Altogether, these results suggest that the management of variceal bleeding should be stratified according to patient's risk, and that high-risk patients might benefit from more aggressive therapies such as an early, preventive-TIPS. Indeed, recent Baveno VI consensus recommended the use of TIPS in patients with Child-Pugh B cirrhosis and active bleeding and in patients with Child-Pugh C cirrhosis (<14 points). A further refinement on the definition of high-risk was recommended¹⁷.

Fig 1: Stratified meta-analysis of randomized controlled trials comparing endoscopic band ligation (EBL) with beta-adrenergic blockers in the prevention of first variceal bleeding, according to trial size and publication status. No differences in the risk of bleeding (a) and mortality (b) could be demonstrated in full-published trials with a minimal sample size of 100 patients. The trials by Tripathi 2009 and Shah 2014 used carvedilol as beta-blocker (this is an updated meta-analysis from the one reported in reference (6)).

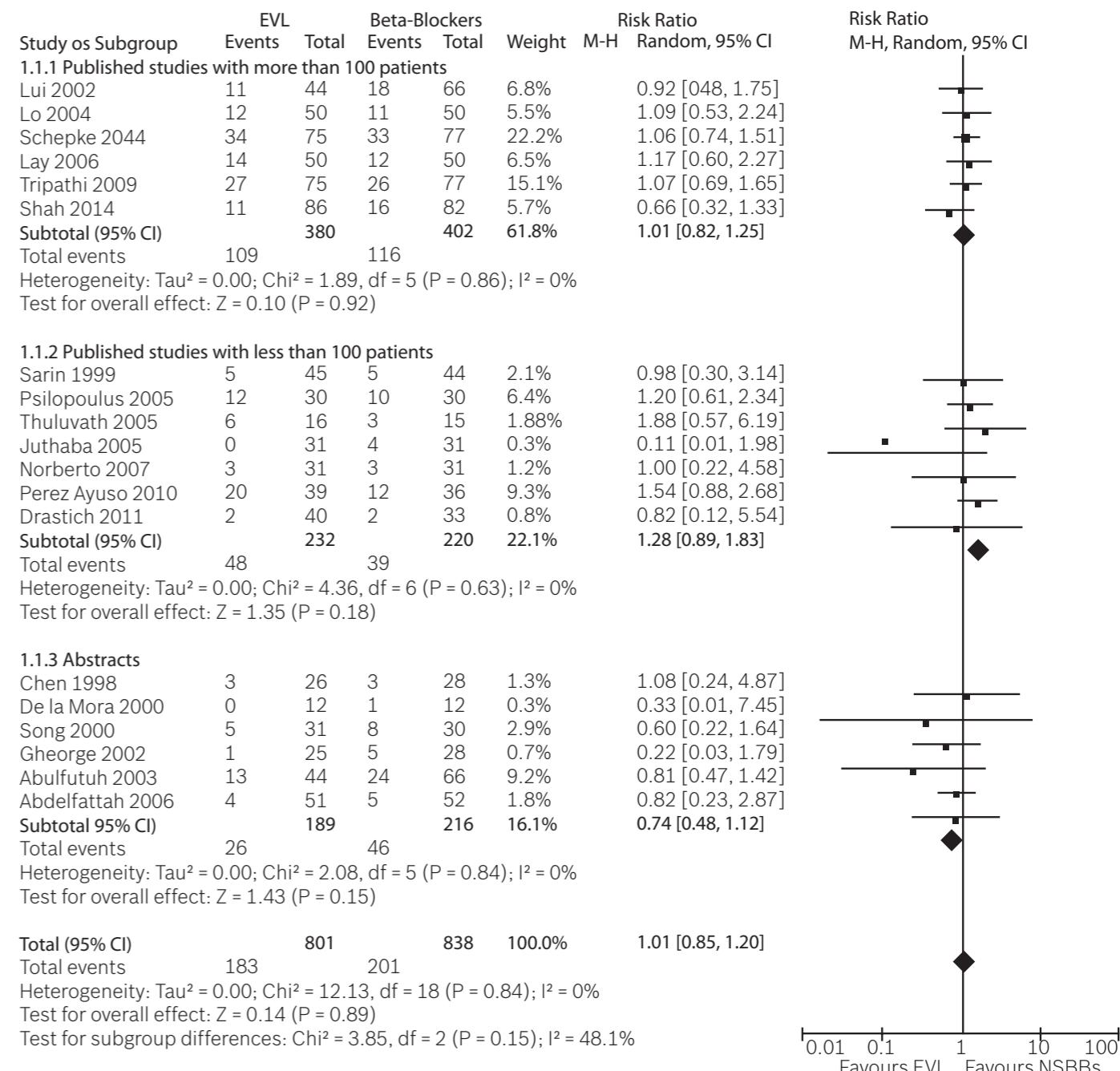
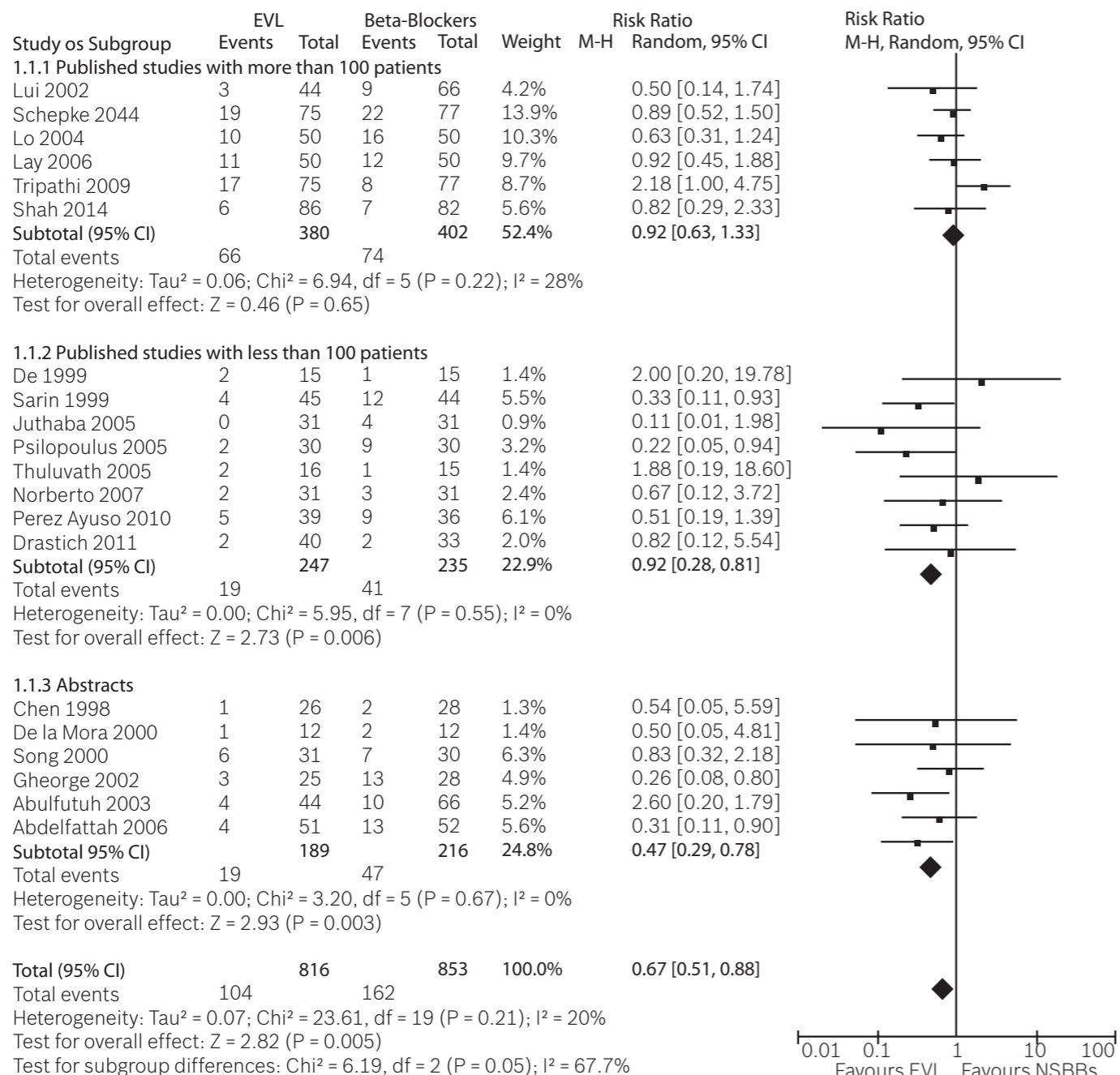
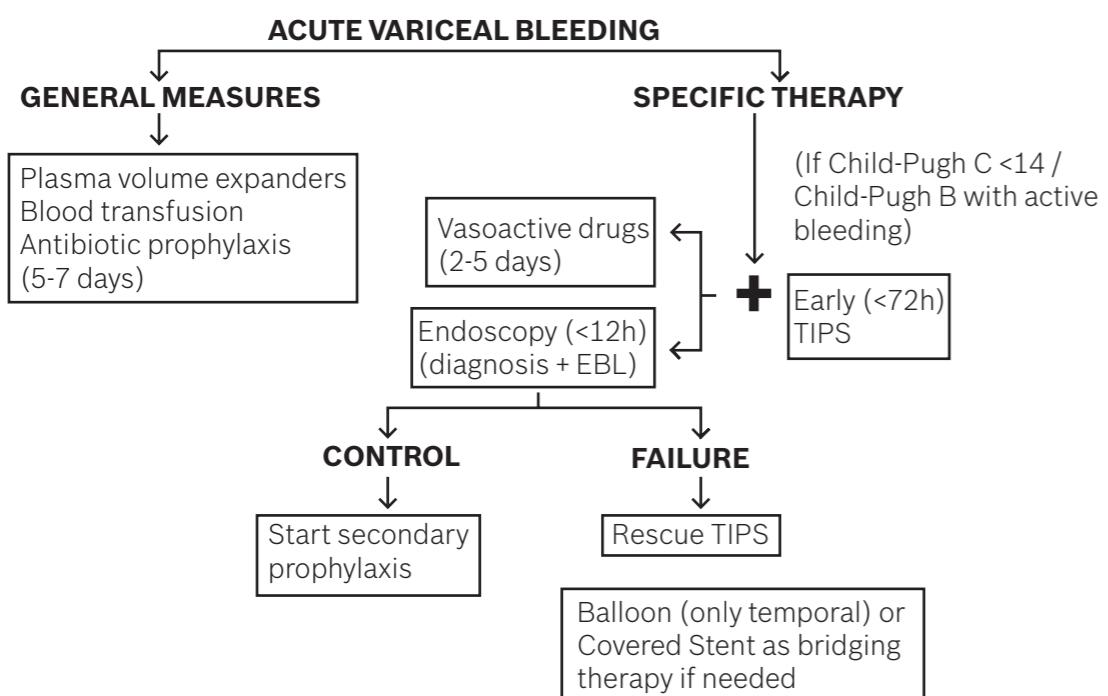


Fig. 2. Summary of the recommendations for the initial management of acute variceal bleeding. EBL: endoscopic banding ligation.



REFERENCES

- Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol*. 1986;250:G205-G12.
- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *SeminLiver Dis*. 2008;28(1):3-25.
- Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1983;244:G52-G7.
- Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2):S125-30.
- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann RJ. Current management of portal hypertension. *J Hepatol*. 2003;38:S54-S68.
- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-S92.
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762-8.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254-61.
- North Italian Endoscopic Club for the S, Treatment of Esophageal V. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319:983-9.
- Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology*. 1996;111:701-9.
- Li CZ, Cheng LF, Li QS, Wang ZQ, Yan JH. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6849-56.
- Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*. 2010;51(6):2069-76.
- Lens S, Rincon D, Garcia-Retortillo M, Albillas A, Calleja JL, Banares R, et al. Association Between Severe Portal Hypertension and Risk of Liver Decompensation in Patients With Hepatitis C, Regardless of Response to Antiviral Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015.
- Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):555-61.
- Muting D, Kalk JF, Fischer R, Wiewel D. Spontaneous regression of oesophageal varices after long-term conservative treatment. Retrospective study in 20 patients with alcoholic liver cirrhosis, posthepatitic cirrhosis and haemochromatosis with cirrhosis. *J Hepatol*. 1990;10(2):158-62.
- Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1995;22(4 Pt 1):1127-31.
- 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;In press.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of

- gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
19. Cales P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):741-5.
 20. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):476-84.
 21. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem Liv Dis*. 1999;19:475-505.
 22. Chen W, Nikolova D, Frederiksen SL, Gluud C. Beta-blockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who have never bled (Cochrane review). *J Hepatol*. 2004;40 (Suppl 1):67 (abstract).
 23. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52(3):1017-22.
 24. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Non-selective beta Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology*. 2014.
 25. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. 2014.
 26. Bossen L KA, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Non-selective beta-blockers and mortality in cirrhosis patients with or without refractory ascites: post hoc analysis of three large RCT's with 1198 patients. *J Hepatol*. 2015;62:S227 [Abstract#O073].
 27. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(6):2214-8.
 28. Tripathi D, Ferguson JW, Kocher N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009;50(3):825-33.
 29. Reiberger T, Ulrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013;62(11):1634-41.
 30. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, et al. Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;104:1460-5.
 31. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, Albillas A, Villanueva C, Vila C, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology*. 2003;37:1260-6.
 32. D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, Caltagirone M, et al. Isosorbide mononitrate with nadolol compared to nadolol alone for prevention of the first bleeding in cirrhosis. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology International*. 2002;15:40-50.
 33. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004544.
 34. Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension-primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(2):178-86.
 35. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2008; 47 169-76.
 36. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003; 361(9361):952-4.
 37. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol*. 2007;46(3):499-507.
 38. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rossle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding from Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis Receiving Small-diameter Stents vs Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*. 2015.
 39. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-Based Model to Determine Risk of Mortality Among Patients With Acute Variceal Bleeding. *Gastroenterology*. 2013.
 40. Mayorga CA, Rockey DC. Clinical utility of a standardized electronic order set for the management of acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1342-8.
 41. 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(1):11-21.
 42. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillas A, Gonzalez AJ, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1123-30.
 43. Bosch J, Thabut D, Albillas A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008; 47(5):1604-14.
 44. Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E, de Franchis R, Andersen PK, Lebrec D, et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol*. 2014;61(2):252-9.
 45. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD002907.
 46. Fernandez J, Ruiz dA, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1049-56.
 47. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carboneau M, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1189-96.e2.
 48. Banares R, Albillas A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35:609-15.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2006;45(4):560-7.
 52. Bai Y GJ, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):166-71.
 53. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benko L, Pichler P, Al Kathib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy*. 2006;38(9):896-901.
 54. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gas-*

- trointest Endosc. 2010;71(1):71-8.
55. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life-saving? J Hepatol. 2001;35(5):658-60.
 56. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. Gastroenterology. 2001;120:161-9.
 57. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. Hepatology. 2004;40(4):793-801.
 58. Garcia-Pagan 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.
 59. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. J Hepatol. 2013;58(1):45-50.
 60. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(9):1074-80.

Síndrome hepatorenal

Dr. Carlos A. Cortez Hernández

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario

Universidad Autónoma de Nuevo León

Profesor de Gastroenterología y Medicina Interna

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) es una falla renal potencialmente reversible funcional que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica o aguda, falla hepática avanzada e hipertensión portal. Aunque puede ocurrir en pacientes con falla hepática aguda o hepatitis alcohólica severa, principalmente se observa en cirrosis hepática. El SHR se caracteriza por impedimento en la función renal y anomalías marcadas en la circulación arterial y sistemas endógenos vasoactivos. En el riñón hay vasoconstricción pronunciada resultando en disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG). En la circulación esplácnica, hay vasodilatación arteriolar marcada, resultando en aumento de las resistencias vasculares e hipotensión ortostática. Se han identificado dos tipos de SHR, dependiendo de la progresión de la enfermedad. La forma aguda o Tipo 1, se caracteriza por un deterioro rápido de la función renal y que ocurre en el escenario de falla multiorgánica. Mientras que el Tipo 2 o crónica, tiene una progresión más insidiosa y se caracteriza por falla renal moderada, que tiene evolución lenta.^{3,1}

SÍNDROME PSEUDOHEPATORENAL

Describe disfunción hepática y renal concomitante, secundario a amplia variedad de patologías infecciosas, sistémicas, circulatorias, genéticas y otras enfermedades, además de la exposición a variedad de drogas o tóxicos.³ Todas estas entidades deben ser excluidas previo al diagnóstico de SHR. Ya que el hígado no tiene un papel etiológico en la patogénesis de la falla renal.

Es usualmente fácil de excluir por que se encuentra el agente causal frecuentemente. En cambio el SHR invariablemente ocurre tras falla hepática e hipertensión portal, y frecuentemente se desarrolla cuando el paciente está recibiendo tratamiento para estas condiciones o complicaciones.³

En SHR, la reducción de la TFG ocurre principalmente por hipoperfusión cortical renal, tras vasoconstricción renal cortical intensa, la cual se puede demostrar por angiografía, como la presencia de tortuosidad de arterias arcuatas interlobulares y proximales, así como la ausencia de nefrografia cortical y llenado vascular de vasos corticales. Vasoconstricción renal intensa es la consecuencia de esta disfunción circulatoria sistémica, caracterizada por vasodilatación arterial esplácnica, reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo, y activación homeostática de sistemas vasoconstrictores.³ Esto compromete aún más la perfusión renal, y resulta en falla en la autorregulación del flujo sanguíneo renal, así que se convierte más dependiente en la presión. En el SHR, la fracción filtrada también se reduce, reflejando un incremento dominante del tono aferente arteriolar, y una disminución del coeficiente de ultrafiltrado.

Estudios hemodinámicos demuestran que el SHR ocurre con disminución de la PAM (Presión Arterial Media), gasto cardíaco, y presión pulmonar en cuña, sin cambios en las resistencias sistémicas vasculares. Estos hallazgos sugieren que la incapacidad del corazón de incrementar su gasto para compensar por disminución de la precarga (secundario a acentuación de vasodilatación

arterial esplácrica) también contribuye a la patogénesis de SHR.³
La vasoconstricción también se generaliza en otras regiones como en el hígado, cerebro, músculo y piel.

Los cambios hemodinámicos renales y sistémicos que caracteriza al SHR, son consecuencia directa de alteraciones neu-rohormonales. Activación de los sistemas vasoconstrictores (SRAA-Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, Sistema Nervioso Simpático, y Vasopresina) es la causa de la vasoconstricción renal. Mientras, la activación de los sistemas vasodilatadores, que ocurren en circulación esplácrica, resultan en vasodilatación de dicho sistema. Incrementos en niveles séricos y urinarios de vasoconstrictores y vasodilatadores se observan en pacientes con SHR. Los vasoconstrictores incluyen renina, norepinefrina, neuropéptido Y, vasopresina arginina, endotelina e isoprostanos F2, y cisteinil-leucotrienos urinarios.

Los vasodilatadores incluyen endotoxina plasmática, nitritos y nitratos (producto final del metabolismo de óxido nítrico) y glucagón. Las descargas simpáticas a través de nervios renales también están incrementadas. En cambio, se han encontrado disminución de niveles de vasodilatadores urinarios. Esto incluye Postaglandina-E2, 6-ceto-prostaglandina F1 (metabolito estable de prostacilina renal) y kalicreína. Debido a que el nivel de vasodilatadores urinarios es normal en cirrosis compensada con ascitis y función renal normal, se ha postulado que una reducción en la síntesis renal de vasodilatadores es el evento final que lleva al desarrollo de SHR.³

CARACTERÍSTICAS CLÍNICA PRINCIPALES DE SHR TIPO 1 Y TIPO 2

SHR Tipo 1

- Deterioro rápido/agudo de función renal (Creatinina sérica ≥ 2.5 mg/dL o $220 \mu\text{mol/l}$ en < 2 semanas).
- Ocurre en paralelo con falla multiorgánica (p. ej. Coagulopatía, encefalopatía hepática)
- En cirrosis, es una forma de falla hepática aguda sobreimpuesta a lo crónico.

- Frecuentemente sigue a evento precipitante, comúnmente infeccioso.
- Rápidamente fatal sin tratamiento, sobrevida media de 2 – 3 semanas

SHR Tipo 2

- Falla renal moderada y estable (Creatinina media de 2 mg/dL ($176 \mu\text{mol/l}$))
- Provoca ascitis refractaria
- Sobrevida media sin tratamiento: seis meses.

PATOGENIA

La falla hepática e hipertensión portal a través de endotoxemia e incremento del estrés de pared vascular incrementada, produce vasodilatadores, incluyendo óxido nítrico, monóxido de carbono, y glucagón en circulación esplácrica, llevando al evento de vasodilatación. Esto lleva a una disminución de resistencias sistémicas vasculares, pero la PAM se mantiene inicialmente por incremento del gasto cardíaco, resultando en circulación hiperdinámica. La vasodilatación esplácrica además lleva a disminución del llenado arterial y reduce el volumen arterial efectivo. La estimulación subsecuente de barorreceptores centrales de volumen lleva a la activación de sistemas compensatorios del sistema vasoconstrictor, en particular el sistema arginina-vasopresina, SRAA, y el sistema nervioso simpático (incluyendo norepinefrina y neuropéptido Y) ayudando a restaurar el volumen arterial efectivo. La restauración se alcanza en pacientes compensados, pero no en cirróticos descompensados, donde la vasodilatación esplácrica arteriolar lleva a incremento de la presión esplácrica capilar, resultando en un incremento de formación linfática que excede a la reabsorción. A la vez, contracción del volumen arterial efectivo lleva a reducción de la PAM y lleva a estimular sistemas vasoconstrictores llevando a retención hídrica y sodio. La consecuencia es ascitis.¹

La circulación esplácrica es resistente a efectos de vasoconstrictores, por liberación local de vasodilatadores. La vasodilatación esplácrica continúa conforme progresla la falla hepática e hipertensión portal. Esto lleva a una contracción conti-

nua del volumen sanguíneo arterial efectivo, lo cual combinado con la incapacidad del corazón cirrótico para responder a disminución de la precarga disminuida, resulta en reducción de PAM y estimulación intensa de sistemas vasoconstrictores. Normalmente, el efecto renal de vasoconstricción se equilibra con la producción reactiva de vasodilatadores intrarrenales. La probabilidad de que esto ocurra incrementa con la progresión o deterioro agudo de función hepática o incremento de la hipertensión portal.³

EPIDEMIOLOGÍA

La posibilidad de que se desarrolle SHR en pacientes cirróticos, se estima entre 18% en 1er año y 39% a los cinco años. Ni la escala de "Child-Pugh" o "MELD (Model for End-Stage Liver Disease) predice la incidencia de SHR. En cambio predictores independientes como la hiponatremia dilucional, impedimento en hemodinámica sistémica (actividad incrementada de renina plasmática y noradrenalina, así como gasto cardíaco bajo).¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SHR Tipo 1 y 2 se consideran síndromes distintos, más que expresiones distintas de una misma patología. El SHR Tipo 1 se caracteriza por deterioro temprano de función renal y se observa en pacientes con descompensación aguda de cirrosis avanzada, hepatitis alcohólica severa aguda o falla hepática aguda. Además de desarrollar disfunción multiorgánica, incluyendo falla hepática (ictericia, coagulopatía), encefalopatía hepática e insuficiencia adrenal relativa. Hiponatremia e hipotensión casi siempre están presentes. Se puede precipitar por infecciones bacterianas (peritonitis bacteriana espontánea), sangrado de tubo digestivo o paracentesis total sin administrar albúmina. Sin recibir tratamiento, presentan deterioro rápido y progresivo, resultando en muerte a las dos semanas.³

El SHR Tipo 2 se caracteriza por inicio lento del deterioro de falla renal. Esto está frecuentemente observado en pacientes cirróticos y con hipertensión portal. Estos

pacientes tienden a tener menos signos de ictericia, y se presentan con ascitis refractaria, con pobre respuesta a diuréticos. Usualmente hay hipoalbuminemia e hiponatremia. Su evolución es a través de meses, y usualmente refleja el curso natural de la enfermedad, ya que no se han identificado factores precipitantes.³

PRONÓSTICO

El SHR es la complicación de la cirrosis con peor pronóstico. La expectativa de vida depende principalmente del tipo de SHR. La sobrevida media de los pacientes con SHR tipo 1 sin tratamiento es inferior a las dos semanas. En cambio, los pacientes con SHR tipo 2 tienen una sobrevida media de aproximadamente seis meses. Recientemente, un estudio mostró que la puntuación MELD (Model of End-Stage Liver Disease) y el tipo de SHR son útiles para estimar el pronóstico en los pacientes con este síndrome. Los pacientes con SHR presentan peores resultados con la puntuación MELD que otras cohortes de pacientes con cirrosis que están en lista de espera de trasplante hepático. Otro factor determinante de supervivencia en los pacientes con SHR es la función hepática: los pacientes con SHR de clase C según la clasificación de Child-Pugh tienen peor pronóstico que los de Clase B.¹

PATOLOGÍA

El SHR por definición, es un desorden funcional renal, y la presencia de enfermedad glomerular significativa y/o enfermedad tubular excluye el diagnóstico. Sin embargo, las anormalidades glomerulares como expansión mesangial, engrosamiento de pared capilar, y depósitos densos, así como complejos inmunes de C3, IgA, IgM e IgG son frecuentemente encontrados en cirróticos con función renal normal, y anomalías urinarias mínimas. La presencia de dichas anomalías desde luego no excluye la presencia de SHR. Protrusión del epitelio tubular proximal al espacio de Bowman no es específico para SHR y se encuentra en otras condiciones que se presentan con isquemia renal profunda e hipotensión terminal.³

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los criterios diagnósticos para SHR se establecieron en el Club Internacional de Ascitis en 1996, y se han revisado recientemente.³

Criterios Diagnósticos de Síndrome Hepatorenal - Club de Ascitis Internacional

- Cirrosis con Ascitis
- Creatinina sérica >1.5 mg/dL (133 µmol/l)
- No hay mejoría en creatinina sérica (<1.5mg/dL) tras dos días del retiro del diurético, y expansión de volumen con albúmina. La dosis recomendada de albúmina es 1 g/kg de peso corporal por día (Max 100g/d)
- Ausencia de choque
- Ausencia de tratamiento con nefrotóxicos
- Ausencia de enfermedad renal parenquimatoso, manifestada como proteinuria >500 mg/d, microhematuria o anomalías por US renal.

Las diferencias entre los criterios antiguos y nuevos, son la exclusión de la depuración de creatinina como medida de función renal, por la dificultad de obtener información urinaria objetiva, la terminación de proceso bacteriano como criterio de exclusión (para no retrasar el diagnóstico). Se ha sustituido la solución salina con albúmina como el método preferido para expansión de volumen.

El diagnóstico es principalmente de exclusión y se debe sospechar en cualquier paciente con enfermedad hepática, con etapas avanzadas e hipertensión portal, que comiencen a desarrollar deterioro renal. Creatinina sérica y BUN (nitrógeno ureico en sangre) son marcadores pobres de la TFG en cirrosis. Los pacientes pueden tener deterioro renal significativo aun teniendo valores normales de creatinina o BUN, porque están desnutridos, con reducción de la masa muscular, y frecuentemente desarrollan poca urea, debido a falla hepática y baja ingesta proteica. Hiperbilirrubinemia severa, la cual está presente en SHR, interfiere con la reacción "Jaffe" para la cuantificación

de creatinina y puede provocar resultados falsamente disminuidos. En casos de duda, la TFG se puede corroborar utilizando I-125-iotalamato o ácido etilen-diamino-tetra-acético marcado con cromo 51 (51Cr-EDTA). Algunos estudios confirman también la utilidad de Cistatina C sérica como un marcador efectivo en población cirrótica.⁶

Aunque el SHR depende de la elevación de la creatinina sérica, la veracidad de este marcador es limitada en cirrosis avanzada debido a que:

1. Hay disminución en la producción, comparado con pacientes con función hepática normal, como resultado de disminución de masa muscular, desnutrición e impedimento para síntesis hepática de creatinina (precursor).
2. Incremento en la eliminación de creatinina por secreción tubular renal.
3. Estado edematoso en pacientes ascíticos, llevando a dilución de creatinina y
4. El nivel bajo erróneo de creatinina como resultado de interferencia por hiperbilirrubinemia. Por esto, la sensibilidad de la creatinina puede llegar a bajar tanto como 18.5% en pacientes con TFG disminuidas. Por éstas razones la Cistatina C puede ser considerada la Creatinina del "Punto Ciego", puede ser útil cuando la creatinina no se correlaciona con el grado avanzado de SHR.⁷

En pacientes con enfermedad hepática preexistente, hipertensión portal y falla renal, el uso de nefrotóxicos (AINES o aminoglucósidos), se deben detener, y las condiciones que lleven a falla renal se deben excluir por historia, examen físico, examen general de orina y ultrasonido. La ausencia de choque o sangrado gastrointestinal, el exceso de pérdida de fluidos gastrointestinales, peritoneales o fluidos renales también se debe documentar. LRA (Lesión Renal Aguda) prerrenal se debe excluir con el retiro de diuréticos y prueba terapéutica con líquidos con 1.5 litros de salina normal o preferentemente con 1 gr/kg de peso corporal por día hasta 100 g/d por dos días. Ausencia de microhematuria, proteinuria < 500 mg/d puede excluir en-

fermedad glomerular coexistente o enfermedad tubulointersticial llevando a falla renal o auxiliar al diagnóstico de SHR.

El diagnóstico diferencial más importante para falla renal en SHR Tipo 1 sería con daño tubular real, debido a que las decisiones terapéuticas incluyen diferentes tratamientos. Los parámetros tradicionalmente utilizados para diferenciar LRA con daño tubular de falla renal funcional, no son de ningún valor en pacientes con cirrosis y ascitis. Depósitos granulares en el sedimento urinario son un hallazgo frecuente en ambas patologías. Estudios recientes sugieren determinar Neutrofil-Gelatinasa asociada a lipocalina (NGAL) como biomarcador urinario de daño tubular que podría ayudarnos a diferenciar ambas entidades.⁷

HISTORIA NATURAL

El pronóstico es pobre. Sin tratamiento la sobrevida en Tipo 1 es dos semanas, y en Tipo 2 es de 4-6 meses. Los pacientes con Tipo 1 usualmente fallecen en el contexto de falla multiorgánica, y ahora se consideran como una falla hepática aguda sobreimpuesta con la crónica, y se caracteriza por presencia de inflamación sistémica. Encefalopatía hepática severa, sangrado gastrointestinal, y sepsis son eventos finales comunes en estos pacientes, los pacientes con SHR Tipo 2, están en mayor riesgo de desarrollar el Tipo 1.^{5,3}

Hipertensión Portal

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal puede aparecer cuando el gradiente de presión portal, evaluado clínicamente por su equivalente, el gradiente de GVPH (Gradiente de Presión Venosa Hepática), aumenta por encima del umbral de 10 mmHg, valor que define la CSPH (Hipertensión Portal Clínicamente Significativa).² La CSPH, con potencial para dar complicaciones, se define como aquella en la que el gradiente de presión portal (medido clínicamente por el GVPH) es al menos de 10 mmHg. La presencia de várices, hemorragia por várices o ascitis es indicativa de CSPH.²

La medición del GVPH es el mejor método para evaluar el grado de hipertensión portal, ya que es simple, objetivo, reproducible y aporta la mejor información pronóstica. Por este motivo representa el método de referencia en la evaluación clínica de los pacientes con hipertensión portal. Otros métodos (medición de la presión variceal o eco-endoscopia) deben reservarse para estudios de investigación.²

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En pacientes cirróticos y con ascitis, el tratamiento diurético excesivo lleva a contracción de volumen y falla renal. Para evitarlo, se debe elegir un tratamiento escalonado. Todo paciente debe obtener reposo y dieta hiposódica (60-90mmol/d, lo que equivale a 1.5-2 gr de sal diario), Espironolactona prescrita a dosis incrementadas (100 mg/d como dosis inicial, y si no hay respuesta al cuarto día, 200mg/d). Cuando no hay respuesta a espironolactona, se agrega furosemida con dosis incrementadas cada dos días (40-80 mg/d). Dosis máxima de espironolactona y furosemida son de 400 y 160 mg/día respectivamente. En pacientes con resistencia a diuréticos, paracentesis terapéutica está indicada pero debe combinarse con expansión de volumen con albúmina (8 gr/L de líquido ascítico) para reducir la incidencia de disfunción circulatoria tras tratamiento y prevenir SHR. El uso de bloqueadores del sistema de RAA, nefrotóxicos, como AINE, aminoglucósidos, y radiocontraste, deben evitarse en la medida de lo posible. Beta-bloqueadores utilizados para profilaxis de sangrado variceal, reducen PAM y la TFG y deben utilizarse con precaución. Monitorizar la función renal, especialmente en ascitis refractaria.¹

Medidas Preventivas

Aceptando la hipótesis que el SHR representa un espectro terminal de anormalidades homeostáticas en falla hepática e hipertensión portal que ha sido precipitada por un evento como contracción de volumen o infección bacteriana, nos orienta que el tratamiento debe ser dirigido a prevenir dichos precipitantes. Debe iniciarse terapia antibiótica temprana. PBE (Peritonitis Bacteriana Espontánea) debe excluirse

por examen regular de ascitis. Se debe tratar con antibióticos de amplio espectro, además de infusión de albúmina (1.5 g/kg al diagnóstico y 1 g/kg en el tercer día). Previene el desarrollo de SHR y mejora sobrevida en pacientes cirróticos (Proteína baja en líquido ascítico <15 g/L, Child-Pugh avanzado >9, Bilirrubina sérica ≥3mg/dL, falla renal manifestada como creatinina sérica ≥1.2 mg/dL o Sodio sérico ≤130 mmol/l). Norfloxacino se cree que provee un efecto renoprotector, al reducir translocación bacteriana intestinal, endotoxemia y generación de óxido nítrico, lo que mejora la hemodinámica. El uso profiláctico de Pentoxifilina (400 mg oral tres veces al día) también previene el desarrollo de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica aguda, probablemente inhibiendo la síntesis del factor de necrosis tumoral α (TNF-α).³

Abordaje General en Tratamiento

Se debe detener agentes nefrotóxicos. La ausencia de choque o sangrado gastrointestinal y el exceso de pérdidas fluidos gastrointestinal, peritoneales o renales deben ser documentadas. LRA prerenal, se debe excluir retirando diuréticos y con prueba terapéutica con líquidos con solución salina o preferentemente con albúmina. Confirmar la ausencia de microhematuria y proteinuria.

Una vez que se obtiene el diagnóstico, los pacientes se deben evaluar para Trasplante Hepático Ortotópico. Los candidatos deben ser colocados en lista de espera. Mientras, farmacoterapia, TIPS, tratamiento de soporte extracorpóreo y en pacientes con uremia avanzada, tratamiento de reemplazo renal pueden ser utilizado en estos pacientes.⁴

Farmacoterapia

Por el momento, los fármacos más prometedores son los vasoconstrictores dirigida a reversibilidad de vasodilatación arteriolar esplácrica, y restauración del volumen sanguíneo arterial efectivo, con el uso de albúmina. El tratamiento de vasodilatador, el cual se enfoca en revertir la vasoconstricción renal, está contraindicada en SHR, porque es inefectiva y puede inducir hipotensión.⁸

Los análogos de la vasopresina, que exhiben actividad preferente sobre circulación esplánica sobre la vasculatura renal. Terlipresina es un análogo sintético de vasopresina, que adicionalmente a tener efecto sobre V1 que en V2 (receptores de vasopresina renales), es un profármaco que requiere transformación a forma activa, lisina – vasopresina. Por esto mismo, tiene una vida media prolongada y puede darse como bolo IV o infusión continua. La administración continua mejora la reversibilidad de SHR y reduce la incidencia de efectos secundarios isquémicos. Estos amplios prospectivos y uno en particular retrospectivo han demostrado que terlipresina combinada con albumina diario en infusión mejora la función renal en un 60% de los pacientes tratados, con 37% sobreviviendo > 1 mes, 60% sin trasplante hepático. La efectividad de la terlipresina se ha demostrado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados. Se daba en dosis de 2-6 mg/d y en dos estudios se fue titulando la dosis hasta dosis máxima de 12 mg/d. Ambos grupos recibían infusión de albúmina de 20 - 40 g/d. Reversibilidad de SHR se ha asociado con mejoría de la sobrevida. Un meta-análisis recientemente publicado, ha confirmado la eficacia de terlipresina en conjunto con albúmina para prolongar la sobrevida a corto plazo en SHR Tipo 1.⁸

La respuesta al tratamiento se identifica por reducción de niveles de creatinina sérica y mejoría hemodinámica sistémica (supresión marcada de niveles de renina plasmática y norepinefrina, incremento en PAM) volumen urinario, y concentración de sodio sérico. La reversibilidad se observa en los primeros siete días, y depende de la creatinina sérica pre-tratamiento. El predictor más consistente a la respuesta a terlipresina y a sobrevida es la creatinina sérica basal. Los pacientes que se benefician de terlipresina tienen falla renal más temprana (Cr <5.0 mg/dL). Una elevación sostenida de PAM es requerida para reversibilidad del SHR. PAM es un marcador para circulación hiperdinámica. Solo con la mejoría de la circulación hiperdinámica que se observa reversibilidad del SHR.

La recurrencia en SHR que ha recibido de forma exitosa el tratamiento, es más común en el Tipo 2 (50%) contra el Tipo 1 (20%). El repetir el tratamiento con terlipresina es exitoso en la mayoría de los pacientes. Jóvenes, creatina sérica basal baja, Child-Pugh <12 o menos, administración de albúmina y bilirrubina <10 mg/dL e incremento de PAM > 5mmHg tras inicio de terlipresina son predictores independientes para respuesta favorable al tratamiento. Vasopresina Intravenosa se ha utilizado como alternativa a terlipresina. Con respuesta adecuada en mortalidad, y con tasas de trasplante mayores que en los pacientes que no respondían a tratamiento. Noradrenalina IV combinada con Albúmina IV y furosemida revirtió SHR Tipo 1 en 10 de cada 12 pacientes. Dos estudios aleatorizados comparativos, demostraron que la noradrenalina era tan efectiva como la terlipresina en el tratamiento de SHR Tipo 1 y Tipo 2.³

La administración de midodrina (vasoconstrictor oral con efecto α-adrenérgico), octreótido subcutáneo, e infusión de albúmina han demostrado mejoría de función renal en pacientes con SHR. Sin embargo, estos tratamientos parecen ser menos efectivos que el uso de terlipresina con albúmina. La midodrina se puede administrar junto con octreótido y albúmina de la siguiente manera. Administrando 2.5 – 7.5 mg de Midodrina cada ocho horas, además de 100 µg de Octreótido subcutáneo cada ocho horas para comenzar. Se puede ir incrementando la dosis hasta un máximo de 12.5-15 mg cada ocho horas de Midodrina, y 200 µg de Octreótido. Todo para alcanzar metas de PAM de 15 mmHg. La duración máxima de este tratamiento no se ha definido.³

DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA TRANSYUGULAR (TIPS)

Hipertensión portal es central en la patogenia de anormalidades homeostáticas. TIPS crea un camino parenquimatoso entre las ramas de la vena portal y hepática. En manos expertas, la mortalidad es de 1 – 2%, y la morbilidad es del 10%. Complicaciones relacionadas al procedimiento incluye sangrado intra-abdominal, arritmias, migración de derivación, trombosis, anemia hemolítica, fiebre, infección y reacciones alérgicas al contraste por nefrotoxicidad. La derivación del flujo sanguíneo del hígado a la circulación sistémica, puede resultar en un deterioro transitorio de la función hepática. Estenosis de la derivación y encefalopatía hepática son las complicaciones a largo plazo del TIPS. En algunos casos, TIPS puede inducir encefalopatía, en estos casos se debe de cerrar dicha derivación. En un estudio inicial, se encontró que TIPS mejoraba la función renal en 6/7 pacientes con SHR (Todos con Child-Pugh<12, y se mejoró la sobrevida en 4.7 (0.3 – 17 meses) Un estudio a largo plazo de 31 pacientes cirróticos con SHR (14 con tipo 1 y 17 con tipo 2) que no eran candidatos a trasplante hepático, que no tenían falla hepática severa, y se confirmó que TIPS mejoró la función renal y la sobrevida con respecto a los controles. Estenosis de la derivación y oclusión ocurrió en siete pacientes y pudo tratarse en 6 con dilatación con balón y prolongación del stent. 11 desarrollaron encefalopatía hepática. Por lo que pudiera ser TIPS una alternativa para SHR Tipo 1 que no responde a terlipresina/norepinefrina con albúmina.

Se ha probado la combinación de TIPS con Terlipresina IV en algunos estudios, donde se ha encontrado una normalización superior de función renal con mejoría o eliminación de ascitis como beneficio adicional.¹

Terapia de soporte hepático extracorpóreo como tratamiento de puente para realizar trasplante hepático, se divide en tratamiento biológico (hepatocitos humanos o animales como sistema de perfusión ex vivo) o no biológico, que incluyen intercambio plasmático y sistemas de diálisis de albúmina. Múltiples estudios han sugerido que diálisis de albúmina con MARS (sistema recirculante de adsorción molecular) o FPSA (Adsorción o Separación de Plasma Fraccionado) pueden tener beneficio en pacientes con SHR Tipo 1.

En estudios pequeños prospectivos, ensayos clínicos aleatorizados, se ha encontrado que MARS remueve efectivamente metabolitos tóxicos unidos a albúmina

como bilirrubina o ácidos biliares, mejora función renal y prolongaba la sobrevida en pacientes con SHR Tipo 1. También se ha comprobado que mejora el grado de encefalopatía en pacientes con hepatitis alcohólica severa. Se ha encontrado además que MARS es más efectivo que el tratamiento médico estándar en pacientes con encefalopatía hepática grado III y IV.³

TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL (TRR)

Terapia de Reemplazo renal es frecuentemente utilizado en pacientes con Lesiones Renales Agudas, especialmente en un escenario de tratamiento crítico. LRA es una las complicaciones severas de cirrosis descompensada o del SHR, ocurriendo hasta en un 20% de los pacientes hospitalizados con cirrosis. Las indicaciones para TRR son las mismas para un paciente cirrótico con LRA, que para cualquier otro paciente. De los pacientes que reciben TRR, > 30% sobreviven hasta llegar a trasplante hepático, con un sobrevida a un año del 70%. Aunque la mortalidad es alta, es aceptable considerando que la mortalidad es casi universal sin trasplante.⁴

Hemodiálisis y diálisis peritoneal en SHR con uremia avanzada puede ser complicada. Ya que la hemodiálisis convencional puede ser evitada por la invariable hipotensión sistémica, y la eficacia de diálisis peritoneal no han sido bien evaluadas en estos pacientes. Hemofiltrado Venovenoso Continuo (CVVH) se ha presentado como una opción de tratamiento en uremia avanzada en SHR. Esto en particular en pacientes con falla hepática fulminante, en quienes la diálisis intermitente puede incrementar la presión intracranial. Anticoagulación se debe minimizar o completamente evitada en pacientes con coagulopatías preexistentes. Si se llega a utilizar, se recomienda ajustar dosis y monitorización metabólica, especialmente tras uso prolongado. Monitorización de calcio es obligado porque hipocalcemia es común como resultado de ausencia de depuración de citrato. Bicarbonato se debe utilizar en vez de lactato como buffer, para minimizar la acidosis metabólica. MARS puede combinarse con CVVH o hemodiálisis en el tratamiento de

SHR. Esto sobre todo en pacientes con encefalopatía hepática.^{3,4}

TRASPLANTE HEPÁTICO

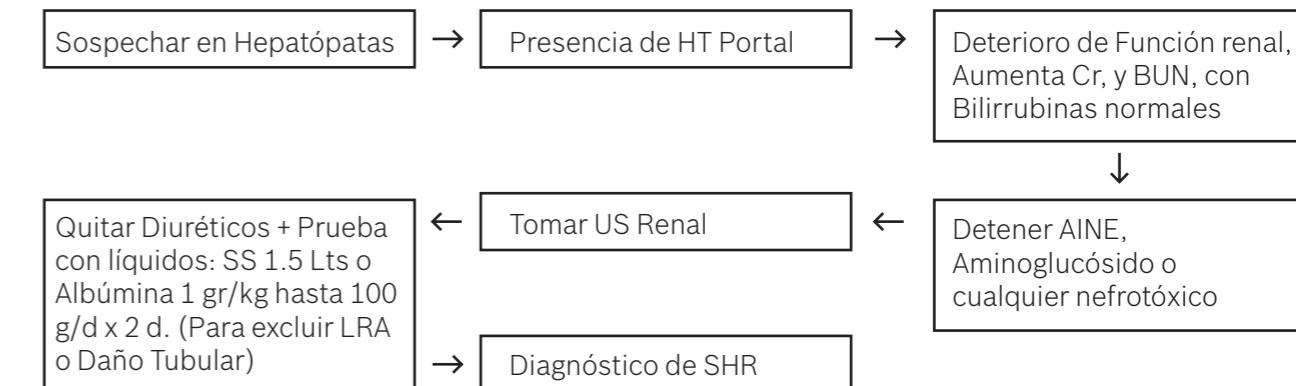
Es el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis avanzada, incluyendo SHR Tipo 1 y Tipo 2. Las anomalidades hemodinámicas y neurohormonales asociadas a SHR, desaparecen en el primer mes de trasplante hepático. Por esta razón, inhibidores de calcineurina deben ser restringidos en los primeros días del trasplante, para darle oportunidad al riñón isquémico una oportunidad de recuperación. La corta expectativa de vida y el tiempo en lista de espera, son los inconvenientes más importantes para aplicabilidad del trasplante en los pacientes con SHR. Las políticas de asignación de órganos son diferentes en cada país. Actualmente muchos centros utilizan la puntuación MELD para la asignación de órganos. Dado que su fórmula incluye valores séricos de creatinina, bilirrubina y Razón Internacional Normalizada (INR), los pacientes con SHR tienen puntuación MELD elevada. Recientemente, se ha demostrado que el SHR debe tratarse antes del trasplante hepático para mejorar la función renal, ya que su tratamiento reduce la morbilidad postrasplante. La supervivencia y las complicaciones posttrasplante de los pacientes con SHR tratados con vasoconstrictores (análogos de la vasopresina) antes del procedimiento no difieren de las de los pacientes sin SHR pretrasplante.³

Pacientes con SHR que son sometidos a trasplante tienen más complicaciones, permanecen más días en cuidados intensivos, y tienen un índice de mortalidad hospitalaria mayor que pacientes transplantados sin SHR. La sobrevida a largo plazo, sin embargo es buena con sobrevida a tres años de 60%, comparada con 70 – 80% con pacientes sin SHR. Aunque la función renal mejora tras trasplante, nunca alcanza los niveles de pacientes sin SHR.

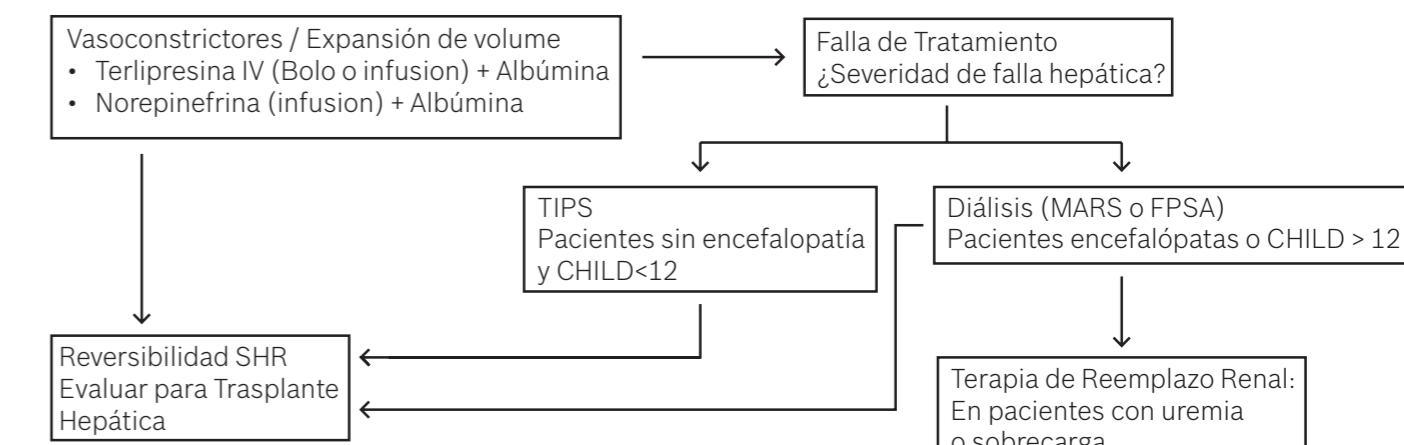
Dado que la ciclosporina A y el tacrolimus pueden producir insuficiencia renal, se sugiere retrasar la administración de estos fármacos hasta que la función renal

comience a mejorar, habitualmente 48-72h postrasplante. Las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales asociadas al SHR desaparecen habitualmente dentro del primer mes postrasplante.⁴

Algoritmo Diagnóstico (Diagnóstico de Exclusión)



Algoritmo de Tratamiento de SHR



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baccaro, María E. "Síndrome hepatorenal" Progresos en Hepatología. Gastroenterología Hepatología Barcelona, España, 2007;30(9):548-54
2. Bosch, Jaume. "Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. Documento de consenso auspiciado por la AEEH y el CIBERehd "Gastroenterol Hepatol. 2012;35(6):421---450
3. Fernandez, J. Arroyo, V. "Chapter 76: Hepatorenal Syndrome"
4. Zhang, Zhiwei. "Role of Renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal síndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin". Journal of Critical Care 2015.
5. Pillebout, Évangéline. "Hepatorenal syndrome" Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 61 – 68.
6. Salerno, Francesco. "Diagnosis, treatment and survival of patients with Hepatorenal Syndrome: A survey on daily medical practice" . EASL European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology, 2011, Vol. 55 1241 – 1248
7. Barakat, Maha. "Serum cystatin C in advanced liver cirrhosis and different stages of the hepatorenal syndrome" Arab Journal of Gastroenterology 12 (2011) 131 – 135
8. Boyer, Thomas D. "Predictors of response to terlipressin plus albumin in Hepatorenal Syndrome Type 1." Relationship of serum creatinine to hemodynamics"

Gastro Trilogía

2 0 1 5

Nuevos conceptos en la fisiopatología de la encefalopatía hepática

Dra. Ruby Ann Chirino Sprung

Especialista del Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente con hipertensión portal y se presenta hasta en un 50 -70% de los pacientes.

La encefalopatía hepática se define como disfunción cerebral con un espectro muy amplio de alteraciones neuropsiquiátricas asociadas tanto a falla hepática aguda o crónica. Las manifestaciones clínicas pueden ir desde alteraciones subclínicas, estadio de confusión, estupor hasta el coma.

La encefalopatía hepática según la afección neurológica y su gravedad puede dividirse de forma general en dos categorías:

1. Encefalopatía hepática manifiesta
2. Encefalopatía hepática oculta.

Este último término fue sugerido por la Sociedad para la Encefalopatía Hepática y Metabolismo del Nitrógeno (ISHEN) en 2011 para referirse a la Encefalopatía Hepática Mínima (EHM) y al grado I de la encefalopatía hepática.² La prevalencia de la encefalopatía hepática manifiesta es mayor que la encefalopatía oculta, de 30 a 85% comparativamente con 30-50%.³

CLASIFICACIÓN

La encefalopatía hepática puede clasificarse según cuatro factores:

1. Causa subyacente
2. Severidad de las manifestaciones
3. Temporalidad
4. Según la existencia de factores precipitantes.⁴

1. Clasificación según causa subyacente

- Tipo A: asociada a falla hepática aguda
- Tipo B: asociada a shunts portosistémicos
- Tipo C: asociada a cirrosis

Las manifestaciones clínicas del tipo A son distintas a la de tipo B y C ya que se asocia a un aumento de la presión intracraniana y el riesgo de hernia cerebral , mientras que la tipo B es del resultado de shunts portosistémicos y la tipo C es la resultante de cirrosis, estas últimas tienen manifestaciones clínicas similares.

2. Clasificación según la gravedad de las manifestaciones

EH Oculta

- Encefalopatía hepática mínima
- Encefalopatía hepática Grado I

EH Manifiesta

- Grado II
- Grado III
- Grado IV

3. Clasificación según curso o temporalidad

- Episódica
- Recurrente
- Persistente

4. Clasificación según factor precipitante

- Sin factor desencadenante
- Factor desencadenante específico

Tabla 1. Clasificación de la Encefalopatía Hepática*

Tipo	Grado		Curso o temporalidad	Espontánea o Precipitada
A (falla hepática aguda)	EH Mínima	Oculta	Episódica	Espontánea
B (Bypass porto-sistémico)	1			
C (Cirrosis)	2		Recurrente	Precipitada
	3	Manifiesta		
	4		Persistente	

*Practice Guideline by AASLD and EASL

PATOGÉNESIS

Se han propuesto varios mecanismos en la patogénesis de la EH. La fisiopatología de la encefalopatía está compuesta por una red compleja de sistemas de órganos independientes que en la actualidad se está haciendo el intento de describir y comprender.

Existe cada vez más evidencia y reconocimiento de la relación sinérgica entre el amonio, la inflamación y el estrés oxidativo en la patogénesis de la encefalopatía hepática.¹

AMONIO

El amonio se produce del metabolismo proteico, de aminoácidos, purinas y pirimidinas, el cual se cree tiene un papel fundamental en la patogénesis de la EH.

En la EH existe un aumento de la captura del amonio y de la tasa de utilización a nivel cerebral, así como un aumento del paso de amonio por la barrera hematoencefálica.

El astrocito, célula glial encargada del mantenimiento y regulación del ambiente extracelular que influye en la excitabilidad y neurotransmisión, tiene la enzima glutamina sintetasa, la cual metaboliza al glutamato a glutamina. En estados de hiperamonemia la acumulación de glutamina en el astrocito provoca aumento de la presión oncótica dando como resultado edema del mismo.

Los astrocitos con el curso del tiempo sufren una modificación morfológica, provocando los llamados Alzheimer tipo 2, caracterizados por una degeneración baloníde, grandes con núcleos prominentes y pálidos con migración de cromatina.⁸

Por sí mismo el amonio en altas concentraciones y en estados de hiperamonemia existe un aumento de la recaptación de serotonina lo que explica el cambio en el patrón del sueño en pacientes con EH.

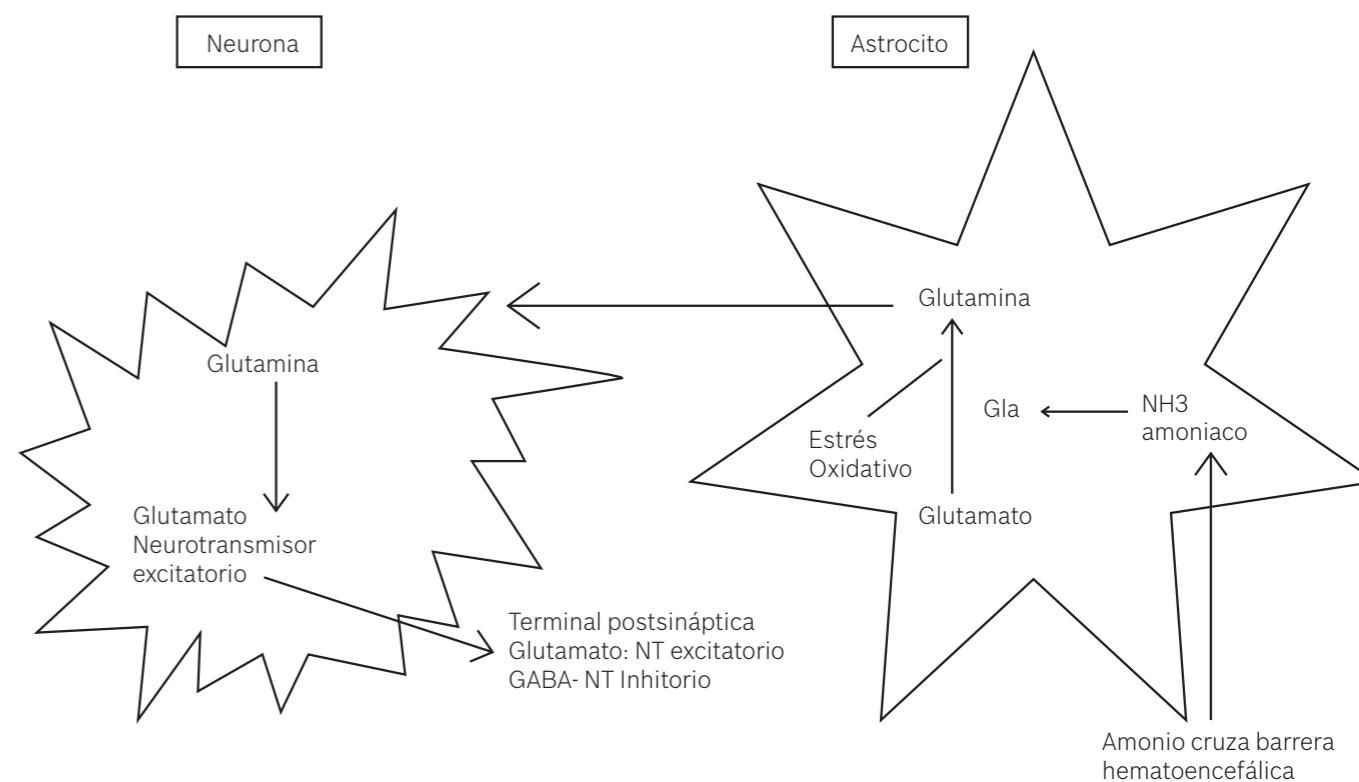
Se han descrito varios mecanismos de neurotoxicidad desencadenados por el amonio como son el cambio del pH intracelular, interferencia en la transmisión glutamatergica y GABAérgica excitatoria, estrés oxidativo e inducción de la permeabilidad mitocondrial. Cuadro 1

Recientemente se ha descrito otro mecanismo de neurotoxicidad del amonio que involucra la estimulación de transportadores de iones, Na-K-Cl cotransportador -1, un canal de cationes no selectivo, NCCa-ATP) y un aumento de la proteína de la membrana plasmática del astrocito acuporina-4. Estos mecanismos de neurotoxicidad del amonio se asocian con edema cerebral citotóxico en la EH aguda.⁹ Esquema 1.

Cuadro 1.
Mecanismos de neurotoxicidad del amonio

1. Defectos electrofisiológicos
2. Cambios en el pH intracelular
3. Alteración en neurotransmisión glutamatergica y GABAérgica
4. Toxicidad excitatoria
5. Afecto en receptores periféricos de benzodiacepinas
6. Estrés oxidativo / nitrativo
7. Inducción de permeabilidad mitocondrial
8. Activación de sistemas de señalización intercelular

Esquema 1. Papel del amonio en la fisiopatología de la EH
Gla: Glutamina sintetasa, NT: Neurotransmisor



INFECCIÓN E INFLAMACIÓN

El síndrome de respuesta sistémica inflamatoria (SRSI) es la manifestación clínica de la liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias y mediadores, como el TNF alfa, IL-1Beta, IL-6, IL 12 entre otras. Este se puede presentar tanto en escenarios estériles o no estériles. Éste síndrome puede causar daño tisular por la activación de neutrófilos y disfunción microvascular provocando vasodilatación, disfunción mitocondrial y CID causando falla orgánica múltiple.¹

Por lo anterior la sepsis y/o el estado inflamatorio sistémico se han reconocido como un factor determinante tanto como factor precipitante y en la exacerbación de la EH Shawcross, et al describió en un estudio clínico la asociación entre la infección y la inflamación sistémica con el grado de encefalopatía hepática observando una correlación entre los resultado de pruebas neuropsiquiátricas y el estado inflamatorio sistémico en un estado de hiperammonemia inducida.¹⁰ Lo anterior apoya el efecto sinérgico entre el efecto inflamatorio y el amonio en los diferentes grados de la encefalopatía.¹²

En los estados de SRSI la liberación de TNF alfa, IL 1 beta e IL-6 causan un estímulo a nivel cerebral ya sea por transporte directo de las citoquinas a través de la barrera hematoencefálica por transporte activo o por medio de la interacción de las citoquinas y activación de neuronas aferentes del nervio vago.

Las células endoteliales con sus receptores a IL-beta y TNF alfa traducen las señales a una síntesis intracerebral de ON y prostanoïdes.

Así que la inflamación, la infección y el amonio han demostrado jugar un papel en el desarrollo de la EH, hay cada vez con mayor evidencia de que existe un efecto sinérgico entre ellos.

ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se presenta cuando la producción de radicales libres supera la capacidad de eliminación de los mismos.

En el estrés oxidativo los factores inflamatorios generan mediadores de edema celular, es decir que contribuyan al edema de los astrocitos.¹³ Dentro de los factores inflamatorios que producen estrés cerebral oxidativo/nitrosactivo descritos está el aumento de la sintetasa endotelial de óxido nítrico, los niveles de nitritos/nitratos, la producción cerebral de óxido nítrico, la peroxidación de lípidos, la actividad de la superóxido desmutasa y la producción de peróxido de hidrógeno.

El efecto del estrés oxidativo mencionado es la inducción de la permeabilidad mitocondrial con un aumento de niveles mitocondriales de calcio con lo que se induce una mayor permeabilidad a protones, iones y otros solutos, lo cual provoca una disfunción mitocondrial.¹

NEUROESTEROIDES

La activación de los receptores TLP o proteína Translocador, antes llamados receptores periféricos de benzodiacepinas (PTBR) de las células gliales son los responsables de la síntesis de los neuroesteroideos, que son esteroides hormonales como la allopregnanolona y THDOC (3 alfa-5alfa-tetra-dehidrodeoxi-corticoesterona.) Estos neuroesteroideos son moduladores positivos de la función del ácido Gama amino butílico (GABA-A).

Existe evidencia que durante la encefalopatía hepática se produce un aumento agonista de receptores PTBR como el octadecaneuropéptido (ODN) así como un incremento en las concentraciones de los neuroesteroideos como la allopregnanolona y el THDOC.

Lo anterior provoca un aumento en el tono GABAérgico, responsable de manifestaciones clínicas de la EH.¹⁴

MANGANEZO

Se ha observado un depósito anómalo de manganeso en ganglios basales de pacientes con encefalopatía hepática lo cual condiciona los síntomas extrapiramidales.¹⁵

El mecanismo del daño por parte del manganeso es un descenso en la densidad de los receptores D2 postsinápticos provocando un déficit dopaminérgico.¹⁶

La encefalopatía hepática es una disfunción cerebral difusa. El origen y la patogenia de la misma se han centrado en la toxicidad del amonio, sin embargo en la actualidad existe evidencia que siguiere otros mecanismos involucrados.

El estado de inflamación sistémica se considera un factor no sólo precipitante sino un factor de exacerbación de la encefalopatía hepática.

Así mismo se ha descrito el efecto del estrés oxidativo y el efecto de los neuroesteroideos en la alteración de la neurotransmisión como un mecanismo que contribuye al desarrollo de la EH.

Lo anterior ha provocado que puedan surgir potencialmente otras opciones terapéuticas que tengan como finalidad actuar sobre estos nuevos factores precipitantes y que se encuentran involucrados en la fisiopatología de la encefalopatía hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldridge .et al Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation.J Clin Exp Hepatol 2015;(5)s7-s20
2. BajajJS,CordobaJ,MullenKD,etal.Review article:the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:739–47.
3. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2010;31:537-547
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. HEPATOLOGY 2002;35:716-721.
5. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL
6. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyper-ammonemia. J Clin Invest 1979;63:449–60.
7. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:337–41.
8. Alan R, Olde Damink SW, Hayes PC, Deutz NE, Lee A. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. J Hepatol. 2004;41:613–620
9. Ayakumar et al. Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy: Mechanistic Aspects. Journal of Clinical and Experimental Hepatology | March 2015 | Vol. 5 | No. S1 | S21–S28
10. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. J Hepatol 2011;54:640–9.
11. Atluri et al. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Hepatic Encephalopathy J CLIN EXP HEPATOL 2011;1:77–86
12. Sharifi Y, Yeoman A, Austin M, et al. Defining the outcomes of severe hepatic encephalopathy in cirrhosis: inflammation is the key. Hepatology 2008;48(Suppl):1061A.
13. Jayakumar AR, Panickar KS, Murthy ChR, Norenberg MD. Oxidative stress and mitogen-activated protein kinase phosphorylation mediate ammonia-induced cell swelling and glutamate uptake inhibition in cultured astrocytes. J Neurosci. 2006;26:4774–4784.
14. Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. Neurochem Int 2008;52:575–87.
15. Atluri DK, Asgeri M, Mullen KD. Reversibility of hepatic encephalopathy after liver transplantation. Metab Brain Dis 2010;25: 111–3.
16. Normandin L, et al. Mannanotoxicity: An update of pathophysiologic mechanisms. Metab Brain Dis 2002;17:375-87

Relevancia clínica de la encefalopatía hepática mínima: Una mirada crítica

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Dra. Alejandra Gabriela Mendoza García

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, N. L.

DEFINICIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad hepática crónica es un problema serio de salud, siendo la causa número 14 de mortalidad en el mundo^{1,2}. Las muertes por esta razón se han incrementado de aproximadamente 676,000 en 1980 a más de 1 millón en el año 2010³. México es uno de los países con mayor fatalidad asociada a enfermedades hepáticas, ocupando el primer lugar en Latinoamérica, con 25,000 muertes por año del 2000 al 2010^{3,4}, y colocándose como la tercera causa de mortalidad general y la segunda causa en individuos de 15 a 64 años⁵. El costo aproximado actual del trasplante hepático en México, es de 150,000 (USD),⁶ realizándose cerca de 80 a 100 trasplantes por año,⁷ número que es insuficiente para la cantidad de enfermos cirróticos en el país, lo que limita la posibilidad de curación y remisión de complicaciones asociadas a la enfermedad.

Una de las complicaciones más comunes de la cirrosis, es la Encefalopatía Hepática (EH). Se define como una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática/o corto circuito porto sistémico, y se manifiesta como un espectro amplio de anomalías neurológicas/psiquiátricas, que van desde alteraciones subclínicas hasta el estado de coma.^{8,9} En Estados Unidos suele ser responsable de 100,000 a 115,000 admisiones hospitalarias cada año^{10,11} y su mortalidad está cerca del 15%¹⁰. Los gastos intrahospitalarios generados en el año 2003, fueron de \$932,000,000 (USD).¹² Despues del primer episodio de EH, se estima que la sobrevida a un año es de 42% y de tan sólo 23% a tres años.¹³

El término encefalopatía hepática mínima (EHM) se utiliza para describir a la discapacidad subclínica de la cognición, que no es aparente clínicamente y sólo puede detectarse por pruebas psicométricas o neuropsicológicas.¹⁴ Su prevalencia varía según la publicación reportándose hasta en un 80%¹⁵ de los pacientes cirróticos, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad. En los sujetos en etapa Child Pugh A, se reporta una prevalencia de 43.5% y en aquellos con enfermedad avanzada, hasta en un 72.4%.¹⁶ Los pacientes con EHM, tienen un mayor riesgo de desarrollar encefalopatía evidente (EHE) (HR: 2.5, IC 95% 1.4 – 4.5), hospitalización (HR: 2.5, IC 95% 1.4 – 4.5), muerte y necesidad de trasplante (HR: 3.4, IC 95% 1.2 – 9.7).¹⁷

CLASIFICACIÓN DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Existe gran debate con respecto a la clasificación de la EH. Los criterios de West Haven se han utilizado con mayor frecuencia para categorizar la severidad de la EH, sin embargo ha sido criticada por la variabilidad intra e inter observador, particularmente en identificar a los pacientes grado I.¹⁸ En el año 2011, la Sociedad Internacional para la Encefalopatía Hepática y el Metabolismo Nitrógeno (siglas en inglés ISHEN), introdujo el término SONIC (Espectro de discapacidad neuro-cognitiva en cirrosis). A partir de entonces, se ofrece la posibilidad de considerar los cambios neuro-cognitivos en cirrosis como un proceso dinámico y continuo, en lugar de uno estático y definido por categorías.^{18,19} Además, se incluye el término encefalopatía hepática oculta (EHO) a aquellos con EHM y West

Haven grado I y EHE a los grados II, III y IV.¹⁸ Acoplando estas definiciones, las nuevas guías de EH realizadas en el 2014 por la sociedad americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (siglas en inglés AASLD) y la sociedad europea para el estudio del hígado (EASL), recomiendan clasificar la EH en los siguientes ejes principales:^{8, 18, 19} (Tabla 1 y 2)

1. Etiología subyacente:

- Tipo A: debida a falla hepática aguda.
- Tipo B: debida a corto circuito portosistémico.
- Tipo C: debida a cirrosis.

2. Severidad clínica:

- EH oculta (covert): incluye EHM (definición de Viena) + West Haven Grado I (ausencia de desorientación y asterixos).
- EH evidente (overt): Incluye West Haven Grados II – IV.

3. Tiempo de evolución:

- Episódica: agudizaciones ocurriendo a más de seis meses de separación.
- Recurrente: agudizaciones ocurriendo en menos de seis meses.
- Persistente: patrones de comportamiento alterado que siempre están presentes y se asocian a recaídas de EHE.

4. Presencia o ausencia de factores precipitantes:

- Espontánea: no precipitada.
- Precipitada: secundaria a alguna alteración.

IMPACTO DE LA EHM EN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CIRRÓTICO.

La calidad de vida, es un concepto multidimensional que incluye todos los aspectos del bienestar humano, abarcando capacidades físicas y cognitivas, comportamiento funcional, estatus emocional y el ajuste psicosocial.²⁰ La EHM tiene un efecto negativo en la calidad de vida alterando las habilidades psicomotoras y del procesamiento de información.^{21, 22} Por ejemplo, las anomalías del ciclo sueño-vigilia están habitualmente presentes y provocan fatiga crónica y alteración del ritmo circadiano.^{23, 24} Se ha demostrado discapacidad en la interacción social, en la lectura, recreación, estado de alerta y comportamiento emo-

cional.²² Hay cambios en la memoria a corto plazo y déficits de la atención y percepción visual.²⁵ Los pacientes cirróticos que desempeñan empleos donde ameriten coordinación y vigilancia, están mayormente afectados por EHM en comparación con los que utilizan más las habilidades verbales o intelectuales.¹⁵ Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHM no tiene trabajo.²⁶ El déficit de atención y memoria, se asocia a un aumento en el número de errores al conducir vehículos automotores²⁷⁻²⁹ exponiéndolos a mayor cantidad de accidentes fatales.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EH Y SU RELACIÓN CON LA MICROBIOTA

Se han descrito varios factores que influyen en el desarrollo de EH. El amonio ha sido implicado en la patogénesis desde finales del siglo diecinueve, sin embargo, no todos los estudios han sido consistentes en demostrar que los niveles de dicha sustancia correlacionan con la severidad de la EH.²⁹ Estas discrepancias han contribuido a la idea general de que el amonio juega un papel clave en la EH, sin ser el único responsable. Normalmente el amonio se convierte a urea en el hígado y se excreta por los riñones. En pacientes con cirrosis esta vía está comprometida y la degradación de amonio ocurre principalmente en el músculo y en los astrocitos del sistema nervioso central, utilizando glutamato para convertir el amonio a glutamina por la glutamin sintetasa.³⁰ La concentración intracelular de glutamina incrementa y siendo osmóticamente activo aumenta los niveles de agua, ocasionando edema e hipertensión intracranal.³¹ Debido a la exposición prolongada a esta y otras neurotoxinas, los astrocitos se transforman en células con núcleos grandes y nucléolos prominentes conocidas como astrocitos Alzheimer tipo II.³² Existen otros compuestos neurotóxicos derivados del metabolismo bacteriano que se asocian a EH: fenoles y mercaptanos.³³ Además, evidencia más reciente sugiere que el estrés oxidativo y la inflamación juegan un papel significativo en la patogenia de la enfermedad. El disparador más frecuente de la concentración sérica de amonio y de EH es la infección.³⁴

El riesgo de infección es cinco veces mayor en los pacientes con cirrosis hospitalizados.³⁵

Hay una relación directa entre un crecimiento excesivo de la microbiota intestinal y traslocación bacteriana, demostrada por la presencia de DNA bacteriano, así como anticuerpos contra bacterias en la circulación de los pacientes con cirrosis.^{24, 25} La permeabilidad intestinal se encuentra aumentada en los pacientes con ascitis, con antecedente de peritonitis bacteriana espontánea y con Child-Pugh avanzado.³⁶ La traslocación bacteriana promueve la inflamación y ésta a su vez promueve las alteraciones neurológicas inducidas por la hiperamonemia.

En un estudio se demostró que en los pacientes con Cirrosis Child-Pugh C, los ganglios linfáticos mesentéricos presentaban microbiota fecal en 30.8% de los pacientes, comparado con menos de 10% en los sujetos no cirróticos.³⁷ En otro estudio se observó endotoxemia, sin sepsis, en el 92.3% de los individuos con cirrosis y ésta era completamente ausente en los controles sanos.³⁸

Los pacientes con EH tienen concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, incluyendo interleucinas 6 y 18 lo que correlaciona con la presencia y severidad de EH.³⁹ A su vez, las bacterias intestinales producen compuestos similares a las benzodiacepinas endógenas que al unirse con astrocitos y células de microglia, producen neuroesteroideos que modulan positivamente al GABA (ácido gamma aminobutírico) el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central, por lo que se asocia con la aparición de EH.^{40, 41}

Existe un estado de alteración del microbioma intestinal en los pacientes cirróticos, llamado disbiosis. Se caracteriza por la reducción de las bacterias consideradas benignas como Lachnospiraceae, Ruminococcaceae y Clostridiales Incertae Sedis XIV, con mayor abundancia de las consideradas patógenas: Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae. Esta relación se denomina cirrosis-disbiosis.^{42, 43}

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con EHM, la evaluación clínica general no revela alteraciones ni anomalías mentales. En la actualidad no hay un Gold Estándar para el diagnóstico. No se recomienda el screening en todos los pacientes cirróticos. El abordaje debe de ser especializado y considerarse en aquellos pacientes con riesgo alto de accidentarse o en los que hay discapacidad para realizar algún trabajo. A continuación se enumeran métodos diagnósticos utilizados en la actualidad para la EHM (Cuadro 1).

1. Test neuropsicológicos.

- PHES (Psychometric hepatic encephalopathy score), en español prueba psicométrica para la encefalopatía hepática, es una prueba extensamente validada en varios idiomas, la cual se realiza con lápiz y papel en alrededor de 20 minutos, y es el puntaje obtenido tras sumar cinco sub-pruebas conocidas como test de síndrome de encefalopatía portosistémica (siglas en inglés PSE)^{44, 45} En base a estas pruebas, es posible evaluar la atención, la percepción y construcción visoespaciales, velocidad psicomotora y afinidad motora.^{46, 47} Este test está recomendado como prueba inicial para diagnóstico de EHM y es el único creado con este propósito, considerándolo actualmente el mejor para la detección de EHM.^{45, 48, 49}
- RBANS (Reapeatable battery for the assessment of neuropsychological status), en español batería para el abordaje del estado neuropsicológico. Ha sido recomendada por el grupo ISHEN.⁵⁰ Evalúa la memoria anterógrada visual, verbal, memoria de trabajo, velocidad de cognición, función visoespacial y lenguaje.⁴⁴ Este test se desarrolló para demencia y se ha utilizado poco para el diagnóstico de EHM.

2. Frecuencia crítica de parpadeo.

En esta prueba, pulsos de luz se presentan a un sujeto en frecuencia progresivamente menor (desde 60 Hz hacia abajo) y el individuo pulsa un botón tan pronto como la luz cambia a parpadeante. Las mediciones

se realizan ocho veces y se calcula un promedio. Esta prueba ha mostrado valor pronóstico con respecto al desarrollo de EHE así como a la mortalidad⁴⁵ sin embargo su uso es controversial y no debe de utilizarse como método de primera línea, ya que la sensibilidad y especificidad para EHO se ha reportado en sólo 40%⁵¹ a diferencia de la excelente sensibilidad y especificidad para la EHE (100%).

3. Prueba de control inhibitorio.

Se trata de una prueba computarizada que testea la atención y la respuesta inhibitoria. Se ha utilizado para diferentes patologías. Se solicita al sujeto pulsar un botón si en una serie de letras mostrada en una pantalla, observan una X seguida de una Y.⁵² Los pacientes con EHM diagnosticados por test neuropsicológicos suelen mostrar alteración en esta prueba. En Estados Unidos se apoya su uso en cirróticos, sin embargo no está validada en otras poblaciones.⁵³

TRATAMIENTO

Se han probado varias modalidades de tratamiento para EHM (Cuadro 2).

3. Los probióticos son microorganismos vivos que alteran el balance en la flora intestinal y los simbióticos son probióticos con la adición de fibra fermentable. No se sabe su mecanismo de acción, pero se cree que reduce las bacterias intestinales y esto la actividad ureasa lo que disminuye las toxinas intestinales. Los probióticos son eficaces en el tratamiento de EHM. Bajaj y col, reportaron que el yogurt con probióticos revertía la EHM en 71% de pacientes con cirrosis no alcohólica sin progresión a EHE.⁵⁹
4. LoLa (Lornitina L-aspartato) reduce los niveles de amonio^{60, 61} al aumentar la actividad de la glutamin sintetasa. En un estudio randomizado reciente, se comparó LOLA vs placebo en un periodo de seis meses. Los pacientes con LOLA mejoraron el test de conexión de números B, frecuencia crítica de parpadeo y evolución a EHE.⁶² No hubo diferencias significativas en los test neuropsicológicos. Se requiere más investigación sobre el uso de LOLA en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La EH es una condición extremadamente frecuente en los pacientes con hepatopatía crónica y aunque clínicamente es silenciosa, se asocia a discapacidad y alteración en la calidad de vida. La EHM no sólo dificulta la realización de tareas cotidianas, imponiendo a nivel social y sobrecarga económica, sino que además, es una señal de descompensación inminente con el consecuente aumento en la morbi-mortalidad y la posibilidad de hospitalización. La necesidad de alertar a los clínicos sobre su existencia es fundamental, para con ello, realizar su búsqueda intencionada e iniciar el manejo contundente. Aunque no existe un “gold estándar” para su diagnóstico, el uso de pruebas neuropsicológicas para su detección en aquellos pacientes sospechosos, es sencillo y debería ser rutinario en los centros encargados del seguimiento de esta población. La terapia con lactulosa, rifaximina y probióticos, no sólo se asocia a la reversión de la EHM, también mejora la calidad de vida en estos sujetos.

Tabla 1. Descripción de la Encefalopatía Hepática (Adaptada de la guía AASLD-EASL 2014).

Tipo	Grado		Tiempo de evolución	Espontánea/precipitada
	Mínima	Evidente		
A	WH I	Evidente	Episódica	Espontánea
	WH II			Precipitada (especificar)
	WH III			
C	WH IV		Persistente	

WH: clasificación de West Haven

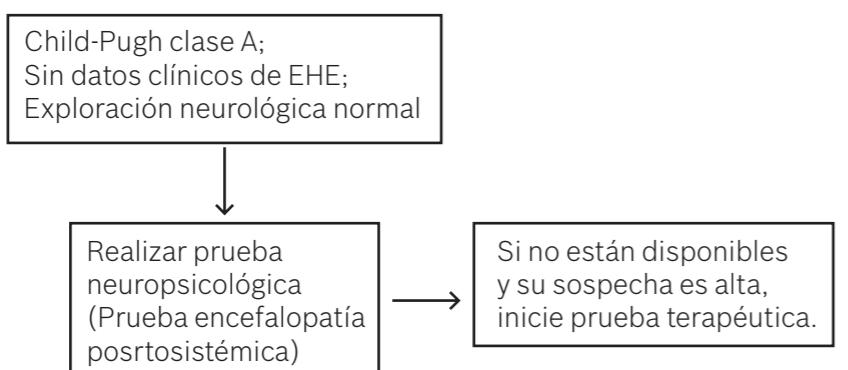
Tomada de Dharel, N., & Bajaj, J. S. (2015). Definition and Nomenclature of Hepatic Encephalopathy. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 5, S37-S41.

Tabla 2. Criterios de West Haven para estadificar el estado mental en pacientes con cirrosis

Grado	Características
0	Normal
Mínima	Exploración física normal. Cambios sutiles en el trabajo o al manejar.
I	Inatención, euforia o ansiedad, atención disminuida, desempeño deteriorado para sumar.
II	Letargo o apatía, desorientación en tiempo o lugar, cambios de personalidad, comportamiento inapropiado, deterioro en el desempeño de sustracción.
III	Somnolencia a semiestupor, responde a estímulo verbal, confusión, desorientación severa.
IV	Coma (sin respuesta a estímulo verbal o doloroso).

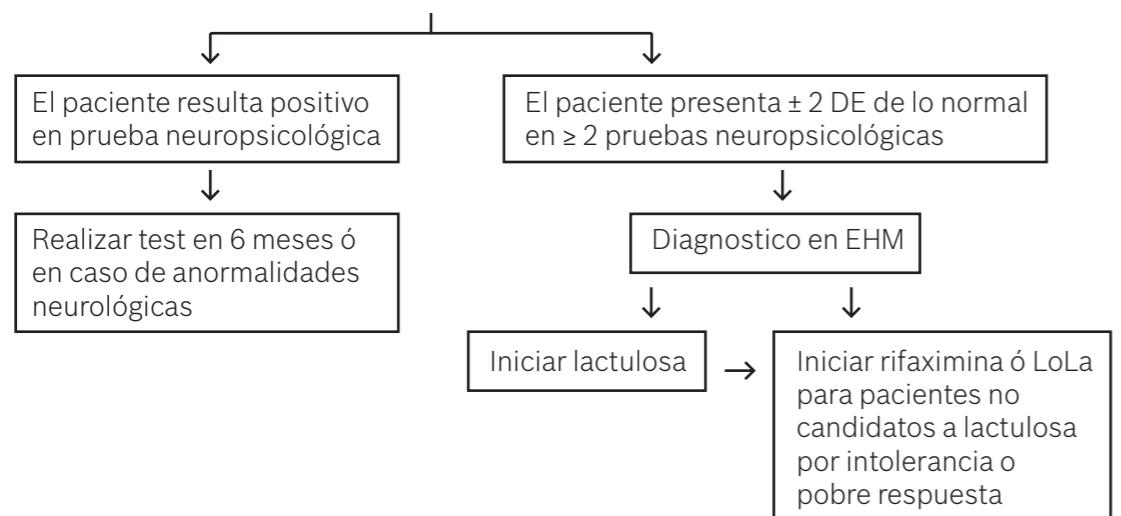
Modificados de los criterios de West Haven en: Ferenci Peter, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology, 2002, vol. 35, no 3, p. 716-721.

Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de EHM (Cuadro 1)



Tomado de: Mullen KD et al. Semin Liver Dis. 2007; 27 (suppl 2): 32-48

Algoritmo de tratamiento para pacientes con EHM (Cuadro 2)



DE: desviación estándar

Adaptado de: Muller KD et al. Semin Liver Dis. 2007; 27 (suppl 2): 32-48.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (London, England). 2015;385(9963):117-71.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet (London, England). 2014;383(9930):1749-61.
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC medicine. 2014;12:145.
- Roman S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors. World journal of gastroenterology: WJG. 2013;19(44):7972-82.
- Quiroz ME, Flores YN, Aracena B, Granados-Garcia V, Salmeron J, Perez R, et al. Estimating the cost of treating patients with liver cirrhosis at the Mexican Social Security Institute. Salud publica de Mexico. 2010;52(6):493-501.
- Mendez-Sanchez N. The socioeconomic impact of hepatitis C infection and liver transplantation in Mexico. Annals of hepatology. 2012;11(4):550-1.
- Córdova J, Rossano-García A, García-Covarrubias L, Cícero-Lebrija A, Luque-Hernández A, Fernández-Ángel D, et al. El inicio de un programa de trasplante hepático en el Hospital General de México. Revista Mexicana de Trasplantes• Vol. 2013;2(2).
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology (Baltimore, Md). 2014;60(2):715-35.
- Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. World journal of gastroenterology : WJG. 2013;19(30):4984-91.
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012;10(9):1034-41.e1.
- Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, Amoros A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). Journal of hepatology. 2014;60(2):275-81.
- Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2007;25 Suppl 1:3-9.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Journal of hepatology. 1999;30(5):890-5.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology (Baltimore, Md). 2002;35(3):716-21.
- Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. World journal of gastroenterology : WJG. 2008;14(23):3609-15.
- Maldonado-Garza HJ, Vazquez-Elizondo G, Gaytan-Torres JO, Flores-Rendon AR, Cardenas-Sandoval MG, Bosques-Padilla FJ. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Annals of hepatology. 2011;10 Suppl 2:S40-4.
- Patidar KR, Thacker LR, Wade JB, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui MS, et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. The American journal of gastroenterology. 2014;109(11):1757-63.

18. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(7):739-47.
19. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(Suppl 1):S37-41.
20. Agrawal S, Umapathy S, Dhiman RK. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(Suppl 1):S42-8.
21. Kappus MR, Bajaj JS. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(11):1208-19.
22. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):549-59.
23. Samanta J, Dhiman RK, Khatri A, Thumbaru KK, Grover S, Duseja A, et al. Correlation between degree and quality of sleep disturbance and the level of neuropsychiatric impairment in patients with liver cirrhosis. *Metabolic brain disease*. 2013;28(2):249-59.
24. Bersaglia A, Raduazzo ID, Nardi M, Schiff S, Gatta A, Amodio P, et al. Induced hyperammonemia may compromise the ability to generate restful sleep in patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(3):869-78.
25. Weissenborn K, Heidenreich S, Giewekemeyer K, Ruckert N, Hecker H. Memory function in early hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2003;39(3):320-5.
26. Bajaj JS, Riggio O, Allampati S, Prakash R, Gioia S, Onori E, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor socioeconomic status in patients with cirrhosis: an international multicenter study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(11):1511-6.
27. Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(8):1415-6.
28. Amodio P, Montagnese S, Merkel C. Attention: Minimal hepatic encephalopathy and road accidents. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(4):985-7.
29. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2011;54(4):640-9.
30. Liaw SH, Kuo I, Eisenberg D. Discovery of the ammonium substrate site on glutamine synthetase, a third cation binding site. *Protein science : a publication of the Protein Society*. 1995;4(11):2358-65.
31. Olde Damink SW, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metabolic brain disease*. 2009;24(1):169-81.
32. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2003;27(3):240-6.
33. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25 Suppl 1:17-22.
34. Strauss E, Gomes de Sa Ribeiro Mde F. Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. *Annals of hepatology*. 2003;2(1):41-5.
35. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):222-33.
36. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Lauritano EC, Perotti G, Merolla G, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):323-7.
37. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2001;34(1):32-7.
38. Bigatello LM, Broitman SA, Fattori L, Di Paoli M, Pontello M, Bevilacqua G, et al. Endotoxemia, encephalopathy, and mortality in cirrhotic patients. *The American journal of gastroenterology*. 1987;82(1):11-5.
39. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2007;22(1):125-38.
40. Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1999;222(2):99-112.
41. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;303(6):G675-85.
42. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;302(1):G168-75.
43. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of hepatology*. 2014;60(5):940-7.
44. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):768-73.
45. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(4):879-85.
46. Schomerus H, Hamster W. Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 1998;13(4):361-77.
47. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(Suppl 1):S54-9.
48. Felipe V, Urios A, Valero P, Sanchez M, Serra MA, Pareja I, et al. Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(10):1478-89.
49. Roman E, Cordoba J, Torrens M, Guarner C, Soriano G. Falls and cognitive dysfunction impair health-related quality of life in patients with cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(1):77-84.
50. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(5):629-35.
51. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rumke S, Barg-Hock H, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013;62(10):1497-504.
52. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1591-600.e1.
53. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2011;54(5):1030-40.
54. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(8):1329-35.
55. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2008;2(6):785-90.
56. Huang DB, DuPont HL. Rifaximin--a novel antimicrobial for enteric infections. *The Journal of infection*. 2005;50(2):97-106.
57. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, et al. Characterization of fecal micro-

- bial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011;54(2):562-72.
58. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(11):1064-70.
 59. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1707-15.
 60. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1997;25(6):1351-60.
 61. Poo JL, Gongora J, Sanchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, Garcia-Ramos G, Fernandez-Zertuche M, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Annals of hepatology*. 2006;5(4):281-8.
 62. Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, da Silva GV, Oliveira FB, Schacher F, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2014;44(9):956-63.

Encefalopatía hepática mínima, cómo diagnosticarla y a quién tratar

Dr. Jonathan Aguirre

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”. México, D.F.

DEFINICIÓN

La encefalopatía hepática mínima (EHM) se define como la presencia de signos de disfunción cerebral determinado a través de pruebas neuro-psicométricas y neuropsicológicas, en un paciente sin manifestación clínica de las mismas (paciente sin desorientación o asterixis).¹

IMPACTO CLÍNICO

La prevalencia de la EHM es muy variable (del 20-80% de pacientes con cirrosis hepática), dicha variabilidad se explica por las diferentes pruebas que se han utilizado para hacer el diagnóstico.

A pesar de la ausencia de síntomas aparentes, la EHM ha mostrado impactar de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes cirróticos. Además se ha asociado con una disminución importante de la habilidad para realizar tareas complejas como es el conducir autos, y mantener cierto tipo de empleos. Además, la EHM predice el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta (clínicamente evidente).^{2,3}

PRUEBAS

Cualquier prueba diagnóstica para detección de EHM debe cumplir los siguientes requerimientos: validación, objetividad, reproducibilidad y capacidad de identificar a enfermos de sanos debido a su alta especificidad y sensibilidad. Existen varias pruebas que han sido evaluadas para el diagnóstico de EHM, sin ser una de ellas el parámetro estándar de diagnóstico, la

prueba del puntaje psicométrico de encefalopatía hepática (por sus siglas en inglés PHES) en su variante que resulta de la suma de la suma del puntaje de cinco pruebas (puntaje del síndrome de encefalopatía portosistémico PSE) es la que hasta el momento cuenta con mayor evidencia y por algunos es tomada como prueba de referencia para el diagnóstico, además es la única hasta el momento que ha sido validada en la población mexicana.⁴

La prueba a realizar dependerá de la disponibilidad, validación, normas locales y costo, a continuación se presentan las pruebas más comúnmente utilizadas para el diagnóstico de EHM. Las diferentes pruebas evalúan diferentes aspectos neuro-psicométricos y neuro-psicológicos.

PSE-PHES. Son un conjunto de pruebas (cinco pruebas) hechas en papel, se deben resolver con lápiz y evalúan la velocidad cognitiva y psicomotora, así como la coordinación visomotora. Es una prueba fácil de realizar y validada en varias poblaciones, incluida la mexicana⁴. Con un puntaje -4 se puede establecer el diagnóstico de EHM con una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%. Los resultados de la prueba se modifican por la edad y nivel socio cultural, variables a las cuales se debe de ajustar. (Figura 1)

FRECUENCIA CRÍTICA DEL PARPADEO (FLICKER POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

Es una herramienta que evalúa la esfera psicofisiológica (la frecuencia en Hz de un haz de luz a la cual el ojo humano percibe

que pasa de ser continua a intermitente). Es una prueba fácil de realizar, es necesario que el sujeto cuente con adecuada agudeza visual, no sea daltónico y se cuente con el equipo. (Figura 2).

Los resultados de esta prueba se pueden ver afectados por insomnio y el uso de medicamentos o drogas neuropsiquiátricas. El Flicker ha mostrado ser una herramienta pronóstica, ya que predice el desarrollo de encefalopatía hepática manifiesta y mortalidad. Se han utilizado diferentes cortes de Hz para realizar el diagnóstico de EHM, siendo un resultado <38 Hz lo mundialmente aceptado. Recientemente se ha cuestionado su capacidad para ayudar a separar a los pacientes EHM de los sujetos sanos, así como su poca correlación con el PHES.⁵

OTRAS PRUEBAS

Existen otras pruebas que también se han utilizado para hacer el diagnóstico de EHM, como la prueba de control inhibitorio que evalúa la atención y la respuesta a la inhibición, la RBANS (Repeatable Battery Assessment for Neuropsychological Status) es una batería de administración individual que valora las funciones cognitivas en esta población, es una de las pruebas recomendadas por la Sociedad Internacional de encefalopatía hepática y metabolismo del nitrógeno (ISHEN por sus siglas en inglés) para la evaluación de encefalopatía hepática. Recientemente propuesto por el Dr Bajaj⁶ se ha introducido una aplicación para teléfonos inteligentes conocida como Stroop test, que evalúa la velocidad psicomotora y la flexibilidad cognitiva a través de la interferencia entre la evaluación del tiempo de reacción a campos de colores y el nombre del color escrito (Fig. 3)

CÓMO SE DIAGNOSTICA

No existen criterios diagnósticos bien establecidos, se requiere de la experiencia, validación y acceso a las pruebas diagnósticas locales.

Las guías internacionales (tanto americanas como europeas) coinciden y recomienda que para el diagnóstico de EHM, se debe

realizar usando “varias” pruebas neuropsicológicas y psicométricas (anteriormente mencionadas), realizadas por personal experimentado,⁷ por otro lado la ISHEN recomienda usar al menos dos pruebas, dependiendo de las normas hechas en cada población, disponibilidad, validación, y preferentemente una de las pruebas debe ser mundialmente aceptada para servir de comparador.⁸

QUIÉN SE BENEFICIA DEL TRATAMIENTO

Las guías internacionales recomiendan la búsqueda de la EHM y posible tratamiento en aquellas personas que se beneficien del mismo, como aquellas personas que tengan importante deterioro de su calidad de vida o que de ellas dependan cuestiones de seguridad laboral, o tengan a su cargo la seguridad de otras personas.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Actualmente no existe una sola estrategia de tratamiento aprobada para el manejo de la EHM, las opciones de tratamiento están basadas en la experiencia del manejo de la encefalopatía hepática manifiesta.

Un estudio reciente basado en modelos para prevenir accidentes automovilísticos en pacientes con EHM, comparó cinco estrategias de tratamiento, y concluyó que la terapia con lactulosa en comparación con el uso de rifaximina era la estrategia con mayor beneficio costo-efectividad.⁹

FIGURAS

Figura 1. Prueba de PHES

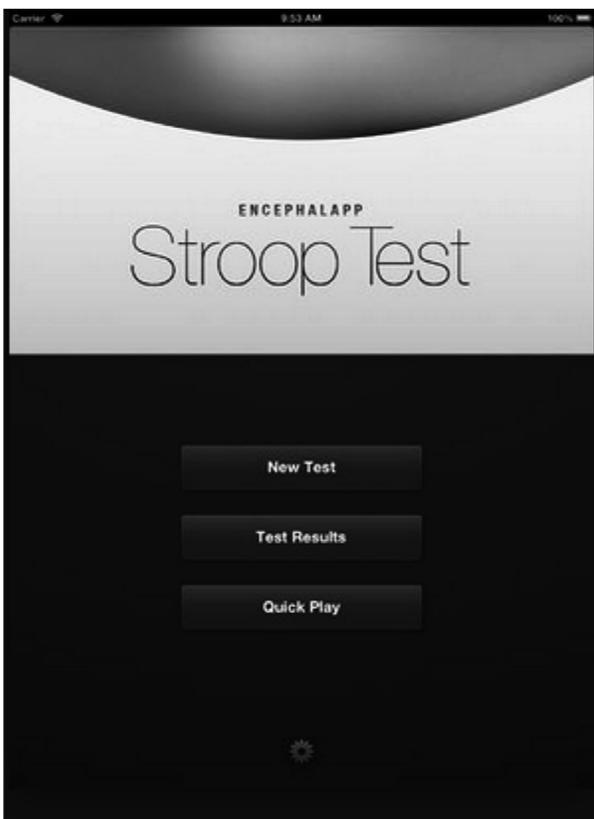


TCN A y B: prueba de conexión numérica A y B

Figura 2. FLICKER



Figura 3. Stroop test



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dharel N and Bajaj J. Definition and Nomenclature of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exper Hepatol* 2015;5:S37-S41
2. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, et al. Hepaticencephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*. 2009;137:1706–1715.
3. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:531–535
4. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, et al. Validation of Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2011;56:3014-3023
5. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. Value of Critical Flicker Frequency and Psychometric Hepatic Encephalopathy Score in Diagnosis of Low Grade Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol* 2014;146:961-969
6. Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, et al. Validation of Encephal App, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 :S1542-3565
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Practice guideline: Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:2014 Practice guideline by ASSLD and EASL
8. <http://www.ishen.org/guidelines.html>
9. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, et al. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164-1171

EncephalApp – Stroop Test
View More by This Developer
By **Jasmohan Bajaj**
Open iTunes to buy and download apps.

Description
Stroop Test is a test of a users mental speed. A series of runs will be presented to test the users response rate in identifying the color of printed text. The app will track the users score as they progress through numerous rounds of the runs and present them with the results of their test. The user can then compare their score with others, or send EncephalApp – Stroop Test Support > ...More

What's New in Version 1.2
- Added Chinese simplified localization

Actualidades en el tratamiento del virus de hepatitis C

Dr. Francisco Cano Lozano

Médico Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José E. González y Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, N.L.

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Profesor Titular Facultad de Medicina UANL. Jefe de división de Medicina Interna ITESM. Monterrey, N.L.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un serio problema en el mundo. Se estima que alrededor de 185 millones en el mundo son portadores crónicos de ésta enfermedad (prevalencia del 3% según la OMS) de los cuales hasta el 40% van a desarrollar cirrosis a lo largo del tiempo. Actualmente es la principal causa de trasplante hepático en países occidentales así como la principal causa de cirrosis hepática y hepatocarcinoma en Estados Unidos. El tratamiento de ésta infección ha evolucionado de manera extraordinaria en los últimos años; desde el primer tratamiento a base de interferón hasta los nuevos antivirales de acción directa (AAD) que alcanzan tasas de respuesta y tolerabilidad espectaculares.

En la hepatitis crónica, las guías actuales recomiendan que todo paciente con elevación de transaminasas (ALT) por más de 6 meses y que cumplan los siguientes criterios deben ser tratados:

- Mayor de 18 años
- RNA detectable y anticuerpos positivos
- Enfermedad hepática compensada
- Índices bioquímicos y hematológicos aceptables
- Pacientes que tendrán buen apego al tratamiento y vigilancia
- Que no tengan contraindicación al tratamiento

Las recomendaciones en la siguiente revisión son basadas en las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) en colaboración con la Sociedad Internacional Antiviral.

El VHC puede tener una presentación aguda y crónica, aproximadamente del 50 al 80% de los portadores desarrollan hepatitis crónica y de éstos del 5 al 30% desarrolla cirrosis.

En la hepatitis aguda por VHC la resolución espontánea (ausencia de carga viral) es común, a pesar de esto, dichos pacientes son candidatos a recibir tratamiento, observando una excelente respuesta, disminuyendo hasta un 95% la probabilidad de hepatitis crónica con la terapia a base de interferón. El tiempo para iniciar el tratamiento no está bien establecido, la recomendación actual es esperar de 2-4 meses del inicio del cuadro agudo.

En la hepatitis crónica, las guías actuales recomiendan que todo paciente con elevación de transaminasas (ALT) por más de 6 meses y que cumplan los siguientes criterios deben ser tratados:

- Mayor de 18 años
- RNA detectable y anticuerpos positivos
- Enfermedad hepática compensada
- Índices bioquímicos y hematológicos aceptables
- Pacientes que tendrán buen apego al tratamiento y vigilancia
- Que no tengan contraindicación al tratamiento

A pesar de lo antes mencionado no todos los pacientes podrán tener acceso inmediato al tratamiento, por lo que las guías recomiendan que cierto grupo de pacientes tengan prioridad a recibir la terapia:

- Pacientes con fibrosis avanzada
- Enfermedad hepática compensada
- En lista de espera para trasplante hepático

- Pacientes con manifestaciones extra hepáticas severas
- Pacientes con alto riesgo de complicaciones hepáticas y extra hepáticas

Asimismo, es importante dar prioridad a los pacientes con mayor riesgo de transmisión, por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, en prisión u hombres que tengan sexo con hombres.

El tratamiento debe individualizarse caso por caso, por ejemplo, los estudios han demostrado que pacientes con un menor grado de fibrosis (F1-F2) responden mejor al tratamiento.

Los dos objetivos principales del tratamiento son lograr una respuesta viral sostenida (RVS) que se define como la ausencia de carga viral o que ésta sea indetectable seis meses o más después de haber terminado la terapia asociándose con un 97-100% de carga viral indetectable a largo plazo; el segundo objetivo es disminuir la progresión y descompensación de la cirrosis así como el desarrollo de un hepatocarcinoma.

El régimen de tratamiento correcto depende de muchos factores, entre los que se incluyen genotipo, estadio de la enfermedad, estatus de tratamiento y comorbilidades.

Genotipo: la familia del VHC es heterogénea identificándose seis genotipos principales y algunos subtipos, éstos últimos no son tomados en cuenta al momento de elegir el tratamiento.

Estadio de la enfermedad: es importante determinar el grado de fibrosis antes de iniciar la terapia, esto puede determinar la urgencia de recibir el tratamiento y además puede predecir la tasa de respuesta (RVS) así como la necesidad de seguimiento a largo plazo posterior a la terapia. Actualmente se disponen de métodos no invasivos para determinar el estadio.

Estatus de tratamiento: dicho punto ha cambiado de manera importante con la llegada de los ADD. Sigue siendo de suma importancia determinar si el paciente ha sido tratado previamente, si hubo o no respon-

ta al tratamiento previo y con qué tipo de terapia presentó la falla; lo anterior alerta al médico de los cuidados adecuados que deberán tener los pacientes.

Comorbilidades: debe hacerse una valoración exhaustiva para detectar ciertas condiciones médicas que pudieran influenciar el tratamiento. Uso de alcohol, presencia concomitante de virus (virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis A y B), antecedente de enfermedades psiquiátricas, tiroideas, autoinmunes y embarazo, entre muchas otras.

Otro punto importante dentro de la evaluación previa a iniciar el tratamiento en estos pacientes es conocer la utilidad de la biopsia hepática, saber en qué casos nos puede ser de utilidad, aunque actualmente se sabe que esta no es mandatorio y que cada vez se opta más por el uso de métodos no invasivos como el fibroscan, ARFI o marcadores séricos directos e indirectos; la biopsia continua siendo fundamental en pacientes en que existe duda diagnóstica o la sospecha de la presencia concomitante (por ejemplo: EHNA), siempre teniendo en cuenta situaciones especiales.

Como se mencionó anteriormente la terapia antiviral es la parte fundamental del VHC asimismo, es importante conocer las medidas generales en el tratamiento.

- Asesoría psiquiátrica
- Suspensión del tabaco
- En caso de obesidad, fomentar la pérdida de peso.
- Manejo sintomático, como la fatiga
- Esquema de vacunación para el adulto convencional
- Tamizaje de hepatocarcinoma y varices esofágicas

Hasta el momento no existe una dieta que se haya asociado a la disminución de la enfermedad o al éxito con el tratamiento, el uso del café se ha asociado a la disminución en la progresión de fibrosis, incluso consumo de altos niveles de café pareciera asociarse con una RVS mayor, esto último debe tomarse con cautela y hasta el momento no existen recomendaciones al respecto.

Los beneficios de la terapia están ampliamente demostrados, la supresión viral reduce significativamente la morbilidad, reduciendo un 27% la tasa de eventos adversos relacionados con la hepatopatía crónica (como descompensación), la incidencia en estos pacientes de hepatocarcinoma, hospitalizaciones e incluso disminución de la mortalidad en un 45%.

INTERFERÓN E INTERFERÓN PEGILADO

Interferón: son glicoproteínas de la clase de las citosinas producidas naturalmente por el sistema inmunitario. Durante décadas, el interferón obtenido mediante técnicas de ingeniería genética, fue la base del tratamiento y con la llegada de los nuevos antivirales cada vez son menos utilizados; a pesar de todos éstos cambios en el tratamiento continúan siendo parte esencial en algunos escenarios y es importante conocerlos.

En los ochentas los interferones recombinantes (IFN alfa-2b e IFN alfa-2a) eran la única opción de tratamiento a pesar de sus efectos adversos y de solo tener una respuesta de un 10% en los pacientes con hepatitis viral crónica. Actualmente están descontinuados del mercado.

Interferón Pegilado: años más tarde se adicionó el polietilenglicol a las moléculas del interferón, dando como resultado una mejor absorción, aclaramiento más lento y una mayor vida media permitiendo de esta manera, dosis más convenientes (una a la semana). Las dos presentaciones que se encuentran aún disponibles son PEG-IFN alfa-2b la cual tiene un metabolismo hepático y PEG-IFN alfa-2a con metabolismo renal.

PEG-INF COMO MONOTERAPIA

Previo a la llegada de la Ribavirina se demostró la superioridad del Interferón Pegilado sobre el Interferón convencional (39% de respuesta al tratamiento contra 19% a la semana 72). Los efectos adversos comparados entre ambos no fueron significativamente diferentes. Actualmente dicha terapia no es utilizada debido a los largos cursos de tratamiento y la baja tasa de éxito.

INTERFERÓN Y RIBAVIRINA

Uno de los mayores avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica fue la adición del análogo nucleósido Ribavirina. En 1998 McHutchison y Poynard con sus respectivos colaboradores, demostraron que la combinación del Interferón y la Ribavirina podían tener tasas de éxito aún mayores. Años más tarde la adición de dicho análogo nucleósido al Interferón Pegilado se convertiría en lo que fue la base del tratamiento por una era. Éste beneficio fue demostrado principalmente en tres estudios.

Manns y colaboradores en el 2001 demostraron superioridad de la combinación del PEG-INF alfa-2b más Ribavirina sobre INF alfa-2b. En este mismo estudio se observó que la carga viral era un importante predictor de la RVS.

Fried y colaboradores hicieron lo mismo demostrando la superioridad del PEG-INF alfa-2a más Ribavirina sobre INF alfa 2b. Hadziyannis y colaboradores tuvieron importantes hallazgos al demostrar que si la Ribavirina se ajustaba por peso la respuesta era superior en los genotipos 1 y 4.

En estos estudios además se demostró que el genotipo podía influir tanto en la decisión de la duración del tratamiento como en la dosis usada.

La terapia a base de Interferón presenta efectos adversos hasta en un 75% de los pacientes (uno o más efectos adversos) lo cual daba como resultado suspensión del tratamiento en muchos de dichos pacientes. A pesar de tener menor éxito que los nuevos ADD, continúa siendo el único tratamiento disponible en muchas partes del mundo.

INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS Y POLIMERASAS

Inhibidores de las Proteasas

Esta nueva clase de agentes antivirales tienen como objetivo enzimas específicas de la replicación viral. Los primeros al salir al mercado fueron el Boceprevir y el Telaprevir, son inhibidores de la proteasa NS3/4A

y tuvieron una vida media corta en el mercado, introduciéndose en mayo del 2011 y actualmente descontinuados desde el 2014 debido a la eficacia de otros nuevos tratamientos. En noviembre del 2013 otro nuevo inhibidor de la proteasa NS3/4A fue lanzado al mercado, dicho antiviral fue aprobado en base a los estudios QUEST 1 y QUEST 2. En estos estudios de 785 pacientes con VHC crónico genotipo 1 vírgenes al tratamiento, se demostró la superioridad del Simeprevir más PEG INF más Ribavirina sobre en el grupo control tratado con PEG INF más Ribavirina (80% contra un 50%). Actualmente ya se dispone de este fármaco en nuestro país.

El estudio PROMISE de 393 pacientes demostró de igual manera superioridad al agregar Simeprevir a la terapia antiviral (79% contra 39% de tasa de respuesta).

El Simeprevir además, se ha aprobado en conjunto con el Sofosbuvir para su uso en todos los pacientes vírgenes o no vírgenes al tratamiento con y sin cirrosis con tasas tal altas de respuesta hasta del 93% de RVS a las 12 semanas de tratamiento y 97% a las 24 semanas de tratamiento.

La presencia del polimorfismo Q80K en el VHC genotipo 1a ha demostrado tener un impacto negativo en el tratamiento de los pacientes tratados con Simeprevir por lo que debe tomarse en consideración.

Nuevos inhibidores de las proteasas están siendo desarrollados, dos de los más importantes que aún se encuentran en estudios preliminares son el Daclatasvir (60mg al día) el cual es un inhibidor del complejo de replicación NS5a y el Asunaprevir (600mg dos veces al día) un inhibidor de la proteasa NSP; fármacos que estarán disponibles en un futuro no distante.

Inhibidores de las polimerasas

El Sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa NS5b aprobado por la FDA en diciembre de 2013. El tratamiento de los genotipos 1 y 4 debe ser con Sofosbuvir más PEG INF alfa más Ribavirina por 12 semanas y en los genotipos 2 y 3 con Sofosbuvir más Ribavirina de 12 a 14 semanas respectivamente.

Este medicamento se ha aprobado además para su uso en conjunto con el Ledipasvir, un inhibidor de la proteína NS1a para el tratamiento del VHC genotipo 1 con RVS del 94 al 95%.

Combinación de productos

En diciembre de 2014 se aprobó la combinación del Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más Dasabuvir en combinación con Ribavirina para el uso del VHC genotipo 1a y 1b con y sin cirrosis.

Co-infección del VHC con VIH

El VHC y el VIH comparten las mismas rutas de transmisión. En los Estados Unidos así como en Europa el 30% de los pacientes están co-infectados con el virus.

El objetivo del tratamiento del VHC crónica en pacientes co-infectados con VIH es el mismo que en pacientes sin éste. Se ha demostrado que pacientes con VHC tratados PEG INF más Ribavirina tienen una menor tasa de RVS; actualmente con la llegada de la terapia AAD las tasas de RVS son comparables en pacientes con y sin co-infección de VIH.

A pesar de que las recomendaciones actuales son las mismas, se debe de poner atención antes de seleccionar el tratamiento ya que las interacciones entre los antirretrovirales y el tratamiento para el VHC son comunes. Se debe de considerar siempre los siguientes puntos:

- No está recomendado por ningún motivo suspender la terapia antirretroviral
- El Ledipasvir incrementa los niveles de Tenofovir y esto debe ser considerado en pacientes con una depuración de creatinina menor a 60 ml/min
- El Ledipasvir debe ser evitado cuando el paciente está siendo tratado con los inhibidores de la proteasa para el VIH Tenofovir más Ritonavir
- El Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más Dasabuvir deben de ser usados con medicamentos que no tengan interacciones importantes, como el Raltegravir, Emtricitabina, Lamivudina, Enfuvirtide, Tenofovir y Atazanavir
- La dosis del Ritonavir utilizado como “boosting” debe de ser ajustada cuando

se utilice en conjunto con Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mas Dasabuvir

- Simeprevir debe de ser usado con medicamentos que no tengan interacciones importantes como Raltegravir, Ripivirine, Mabaviroc, Enfuvirtide, Tenofovir, Emticitabina, Lamivudina y Abacavir
- Se debe evitar el uso de Sofosbuvir o Ledipasvir/Sofolbuvir con Tipranavir
- Se debe evitar el uso de Edipasvir/Sofosbuvir con Cobicistat y Elvitegravir
- Se debe evitar el uso de Rivabirina con Didanosina, Stavudina o Zidovudina
- Se debe evitar el uso de Simeprevir con Efavirenz, Etravirine, Nevirapina, Cobicistat o cualquier otro inhibidor de la proteasa

Co-infección con VHB y VHC

La co-infección con el VHB con el VIH es poco frecuente en los Estados Unidos y no existen recomendaciones actuales. El tratamiento recomendado es a base de PEG INF más Ribavirina hasta que no existan estudios con los nuevos antivirales.

Pacientes no respondedores a la AAD

Pacientes que no responden a la terapia base de INF pueden ser tratados con las recomendaciones mencionadas anteriormente.

No existen recomendaciones actuales en caso del falla al tratamiento con la nueva terapia (AAD). Estos pacientes deben someterse a tamizaje para varices y hepatocarcinoma en caso fibrosis avanzada.

Vigilancia a largo plazo

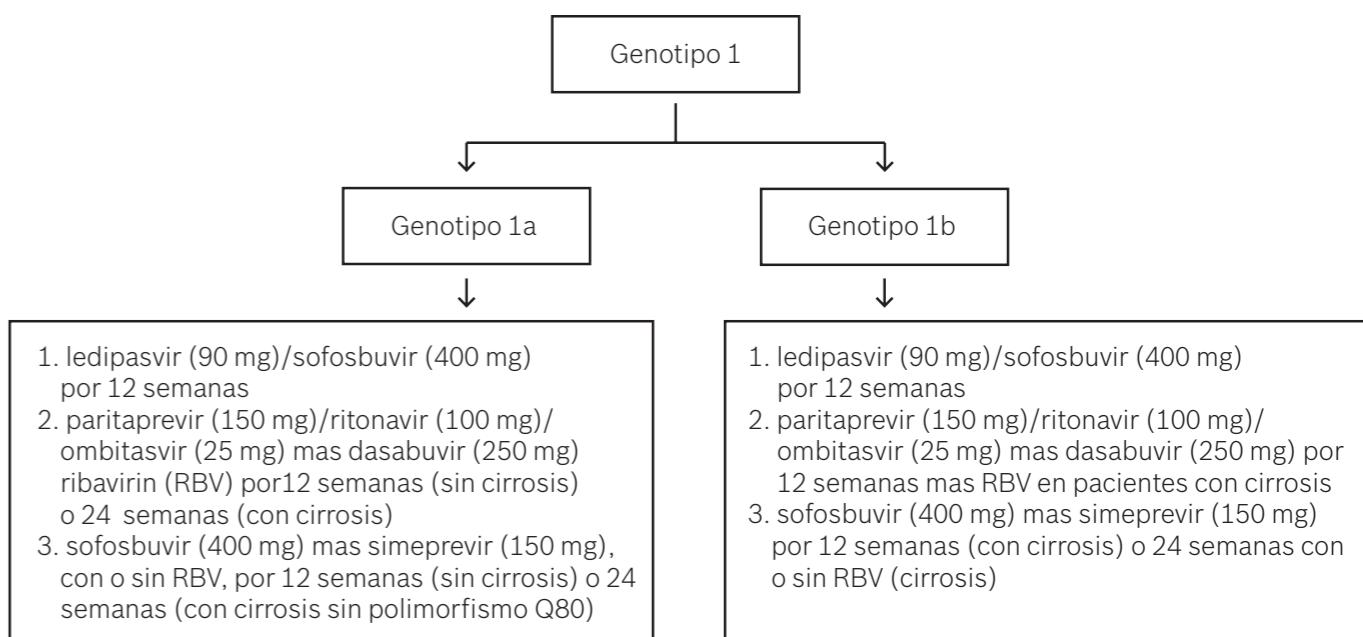
Las recomendaciones en cuanto a la vigilancia a largo plazo posterior al tratamiento actualmente son las mismas que con la terapia base de INF. Se recomienda medir la respuesta virológica temprana a las 12 semanas.

En los siguientes algoritmos se muestran las alternativas de manejo tomando en cuenta si se trata de pacientes virgenes o previamente tratados, el genotipo y la presencia de cirrosis así como las opciones acotadas al tipo de tratamiento recibido, información que sugerimos sea revisada cuidadosamente en cada caso en particular ya que la información al respecto cambia constantemente.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ACTUAL

Fig. 1

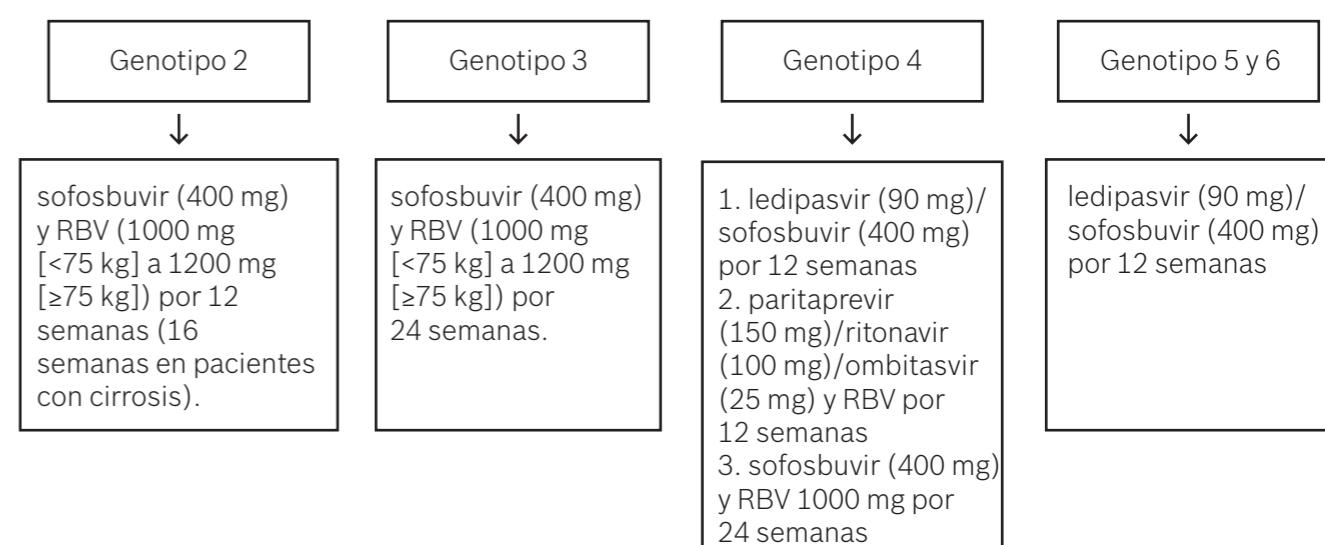
Tratamiento-pacientes virgenes



IDSA/AASLD and International Antiviral Society – USA. June 30, 2015.

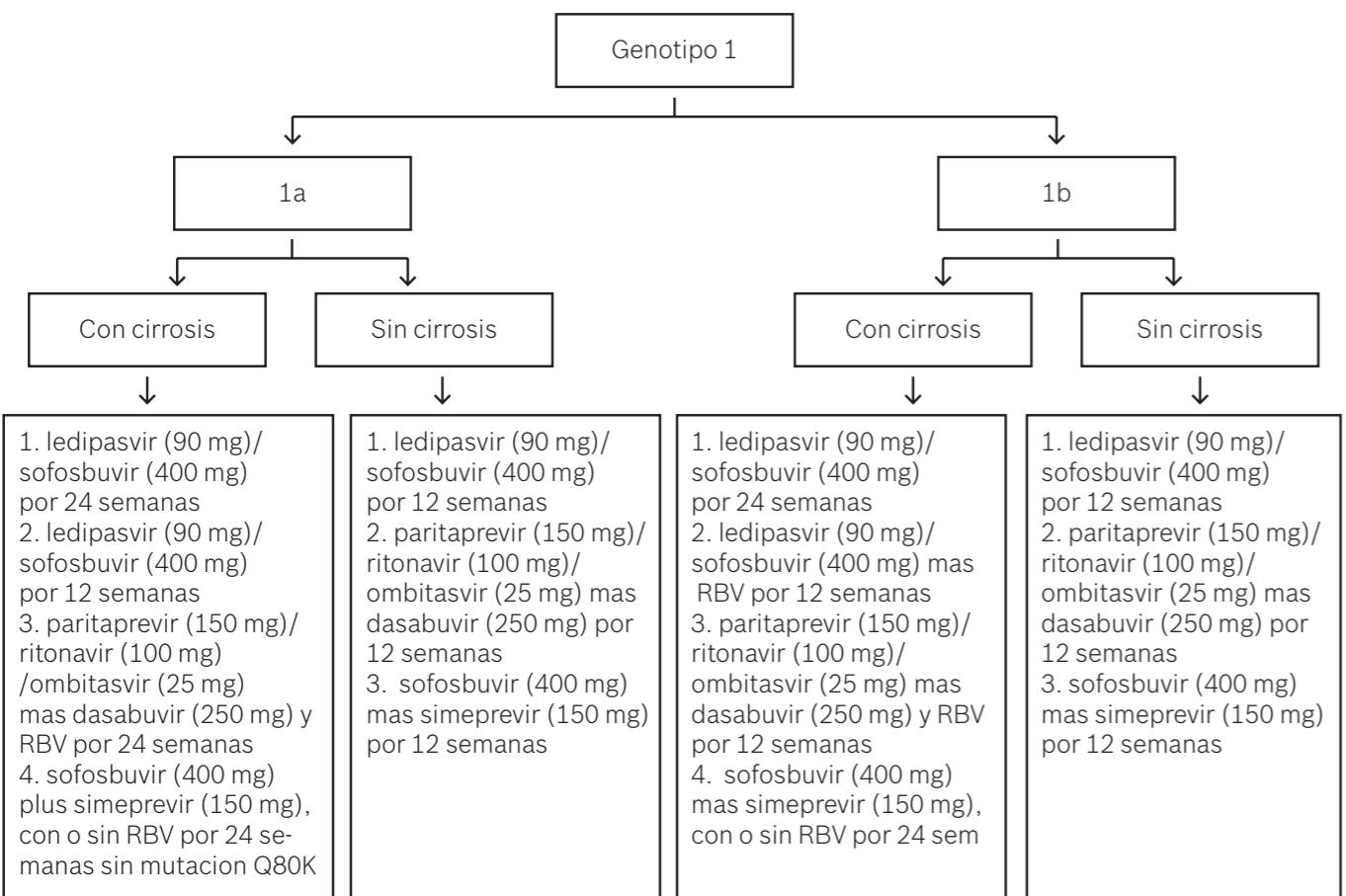
Fig. 2

Tratamiento-pacientes virgenes



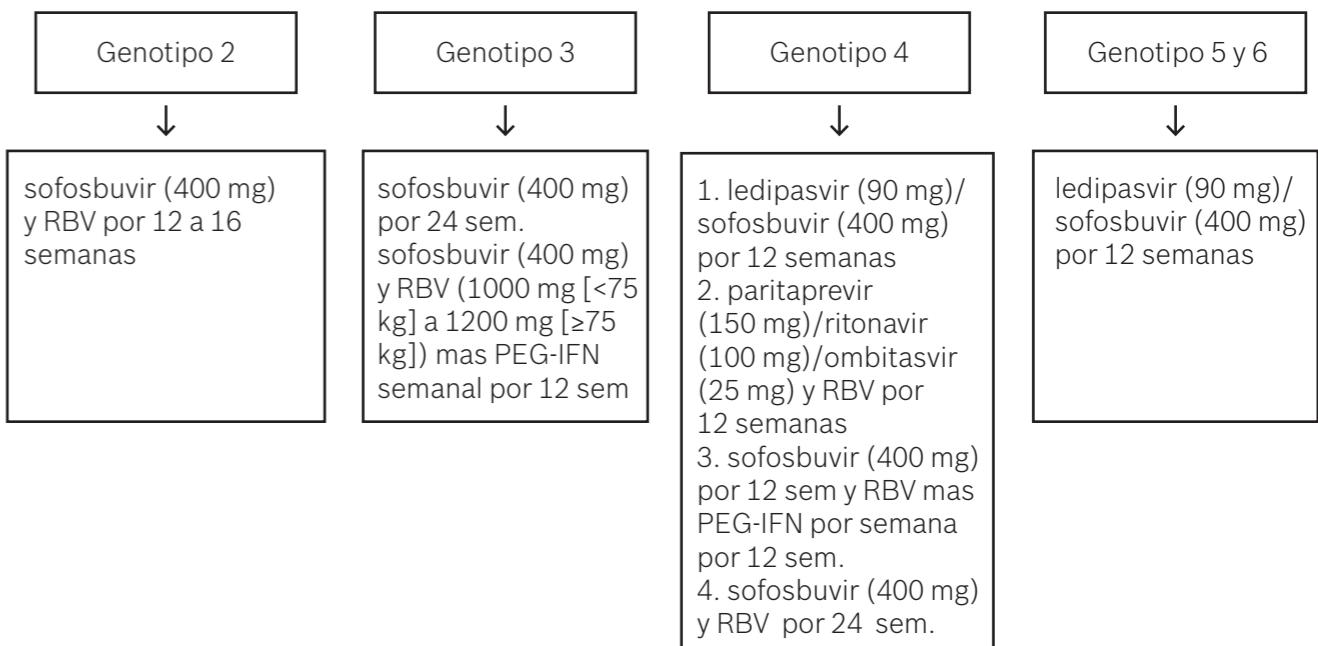
IDSA/AASLD and International Antiviral Society – USA. June 30, 2015.

Fig. 3
Pacientes con falla al tratamiento con PEG INF + Ribavirina



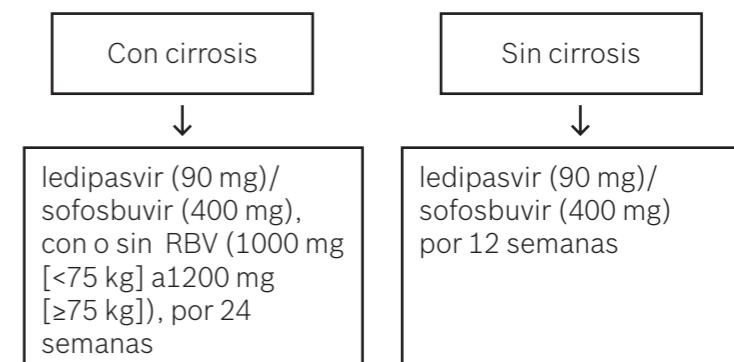
IDSA/AASLD and International Antiviral Society – USA. June 30, 2015.

Fig. 4
Falla con PEG INF + Ribavirina



IDSA/AASLD and International Antiviral Society – USA. June 30, 2015.

Fig. 5
Falla a Sofosbuvir + Ribavirina o Sofosbuvir + PEG IFN



IDSA/AASLD and International Antiviral Society – USA. June 30, 2015.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America and International Antiviral Society - USA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available at <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. June 30, 2015.
2. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0/F1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. Presented at: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); April 22-26, 2015; Vienna, Austria.
3. FDA Announcement. FDA approves Sovaldi for chronic hepatitis C. US Food and Drug Administration. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm377888.htm>. Accessed: December 23, 2013
4. Tucker M. FDA Approves 'Game Changer' Hepatitis C Drug Sofosbuvir. Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/817371>. Accessed: December 21, 2013.
5. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic nonA,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1986 Dec 18. 315(25):1575-8
6. Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001 Nov 15. 345(20):1452-7
7. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000 Dec 7. 343(23):1666-72
8. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19. 339(21):1485-92
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22. 358(9286):958-65
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26. 347(13):975-82
11. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2. 140(5):346-55
12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009 Sep 17. 461(7262):399-401
13. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2013: The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver April 24-28, 2013 • Amsterdam, The Netherlands Special Reporting on: • Simeprevir Plus Peginterferon/Ribavirin Is Associated with a High SVR12 Rate in Treatment-Naive Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection• Addition of Simeprevir to Peginterferon/Ribavirin Is Associated with Faster Resolution ... *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013 Jun. 9(6 suppl 3):1-18.
14. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013 May 16. 368(20):1878-87
15. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013 May 16. 368(20):1867-77.
16. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17. 370(16):1483-93.
17. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D. Treatment of HCV with ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24. 370(17):1594-603
18. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24. 370(17):1604-14
19. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maierov A. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014 Aug. 147(2):359-365.e1.
20. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014 May 22. 370(21):1983-92.
21. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology.* 2003 Mar. 37(3):568-76.
22. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002 May. 122(5):1303-13.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en agosto de 2015 en Litográfica Ingramex,
S.A. de C.V. Centeno 169-1 Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810 México D.F.