



Clínicas Mexicanas de *Gastroenterología*

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Editores huéspedes:

Graciela Elia Castro Narro

María de Fátima Higuera de la Tijera

Marco Antonio Lira Pedrín

Volumen 4

Hepatología clínica



Editorial Alfil

Clínicas Mexicanas de Gastroenterología

Número 4

HEPATOLOGÍA CLÍNICA



Hepatología clínica

Editor:

Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCU). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).



Hepatología clínica

Todos los derechos reservados por:

© 2023 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 Ciudad de México

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978–607–741–337–0

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 Ciudad de México

15 de abril de 2023

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Editores huéspedes:

Graciela Elia Castro Narro

Presidente de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. Jefa de Hepatología y Trasplante, Hospital Médica Sur. Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Proesor. Titular del Curso de Especialidad en Gastroenterología, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Adjunto del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina. Investigadora Nivel 1, Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT.

Marco Antonio Lira Pedrín

Del Prado Medical Tower y Hospital del Prado, Tijuana, Baja California.

Autores

AUTOR

Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).

EDITORES HUÉSPEDES

Graciela Elia Castro Narro

Presidente de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. Jefa de Hepatología y Trasplante, Hospital Médica Sur. Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulos 3, 14, 29

Acad. Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Profesor. Titular del Curso de Especialidad en Gastroenterología, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Adjunto del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina. Investigadora Nivel 1, Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT.

Capítulos 5, 28

Dr. Marco Antonio Lira Pedrín

Del Prado Medical Tower y Hospital del Prado, Tijuana, Baja California.

Capítulo 12

COLABORADORES

Acad. Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Ángeles Acoxpa. Ex-presidente de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 17

Dr. Jonathan Aguirre Valadez

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Comité de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México, México.

Capítulo 11

Dra. Romelia Barba Bernal

Departamento de Medicina, División de Gastroenterología y Hepatología, *Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston, EUA.

Capítulo 25

Dr. Alan Bonder

Departamento de Medicina, División de Gastroenterología y Hepatología, *Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston, EUA.

Capítulo 25

Dra. Catherine Esther Cardona Trabado

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Ángeles San Luis Potosí, San Luis Potosí, S. L. P., México.

Capítulo 15

Dra. Eira Cerda Reyes

Departamento de Coordinación Académica, Hospital Central Militar.

Capítulo 14

Dra. Rosa Margarita Chávez Ramírez

Especialista en Anestesiología y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Adscrita al Servicio de Cuidados Intensivos de la UMAE Ginecoobstetricia del Centro Médico de Occidente, IMSS.

Capítulo 30

Dr. Raúl Contreras Omaña

Centro de Estudio e Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas, Hidalgo, México. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. Maestría en Investigación, Colegio de Posgrado en el Área de la Salud, Puebla, México.

Capítulo 31

Dr. Carlos Esteban Coronel Castillo

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Militar.

Capítulo 14

Dra. Valeria Ailyn Cortés Mollinedo

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

Capítulo 29

Dra. Lissa María Cruz Rodríguez

Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Capítulos 4, 22

Dra. Margarita Dehesa Violante

Fundación Mexicana para la Salud Hepática, Hospital Sta. Coleta.

Capítulo 7

Dr. Nicolás Joaquín Fernández Pérez

Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles, León, Guanajuato, México.

Capítulo 1

Dr. Bryan Ferrigno

Departamento de Medicina, *Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston, EUA.

Capítulo 25

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Médica adscrita al Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Formación en Hepatología y Trasplante Hepático en el Hospital Clínic de Barcelona. Maestra en Investigación Clínica en Enfermedades Hepáticas por la Universidad de Barcelona.

Capítulo 10

Dr. Edgar Santino García Jiménez

Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Capítulo 22

Dr. Ignacio García Juárez

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México.

Capítulo 11

Dra. Agustina S. Giménez

Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Capítulo 32

Dra. Daniela Goyes

Departamento de Medicina, *Loyola Medicine*, Hospital MacNeal, Berwyn, EUA.

Capítulo 25

Dr. Manuel Guerrero Hernández

Adscrito al Servicio de Radiología Intervencionista, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 21

Dr. Alfredo Ramírez Gutiérrez de Velasco

Fellow de Radiología Intervencionista, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 21

Dr. Nicolás M. Intagliata

Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Virginia, Charlottesville, EUA.
Capítulo 26

M. en C. Eva Juárez Hernández

Maestría en Ciencias. Investigación Clínica. Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulo 27

Dra. Diana Juárez Taboada

Médico Residente de Cuarto Año del Servicio de Radiología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
Capítulo 2

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz

Exdirector General, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Médico Especialista “C”, Departamento de Gastroenterología.
Capítulo 6

Dra. Alejandra Leveque Ozuna

Residente de Gastroenterología, Hospital Español, Ciudad de México, México.
Capítulo 15

Dr. Jorge Emilio Lira Vera

Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Ángeles San Luis Potosí.
Capítulos 2, 15, 17

Dr. Iván López Méndez

Medicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia Diagnóstica e Intervencionista. Ecoendoscopia Intervencionista. Maestría en Ciencias Médicas. Máster en Hepatología Clínica. Unidad de Hepatología y Trasplantes, Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulo 27

Dra. Sophía Eugenia Martínez Vázquez

Adscrita al Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
Capítulo 24

Dr. Manuel Mendizábal

Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
Capítulo 32

Dr. Óscar Morales Gutiérrez

Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Instituto Politécnico Nacional. Especialista en Gastroenterología, Hospital Español de México. Especialista en Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas.

Capítulos 2, 23

Dra. Rosalba Moreno Alcántar

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 9

Dr. José Roberto Muñoz Meza

División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México

Capítulo 1

Dra. Sandra Paola Nolazco Contreras

División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México.

Capítulo 1

Dra. Ana Luisa Ordóñez Vázquez

Medicina Interna. Residente de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur.

Capítulo 27

Dr. Vilas Patwardhan

Departamento de Medicina, División de Gastroenterología y Hepatología, *Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston, EUA.

Capítulo 25

Dra. Juanita del Socorro Pérez Escobar

Servicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. Secretaria de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado.

Capítulos 3, 13

Dr. José Luis Pérez Hernández

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Capítulo 2

Dr. Ángel Andrés Reyes Dorantes, MD, PhD, FASGE

Exjefe del Departamento de Endoscopia del Hospital Central Militar, México.
Expresidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal.

Capítulo 20

Alfredo Servín Caamaño

Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Consejero Titular, Consejo de Medicina Interna de México, A. C. Profesor de Medicina, Escuela Superior de Medicina, IPN. Profesor de Medicina, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Capítulos 5, 28

Dr. Leandro Sierra

Departamento de Medicina, División de Gastroenterología y Hepatología, *Beth Israel Deaconess Medical Center*, Boston, EUA.

Capítulo 25

Dra. Ana Isabel Tornel Avelar

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Capítulo 30

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Investigador Invitado, Unidad Metabólica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulos 16, 29

Misael Uribe Esquivel

Capítulo 18

Dr. José Antonio Velarde Chávez

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Capítulo 30

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Capítulo 4

Dr. Enrique Wolpert Barraza

Director del Cuerpo Médico, Centro Médico ABC.

Capítulo 8

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey

Gastroenterólogo y Endoscopia del Aparato Digestivo. Expresidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal.

Capítulo 19

Contenido

Prefacio	XIX
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
Pólogo	XXI
<i>Graciela Elia Castro Narro, María de Fátima Higuera de la Tijera, Marco Antonio Lira Pedrín</i>	
1. ¿Cuándo indicar una biopsia hepática?	1
<i>Nicolás Joaquín Fernández Pérez, Sandra Paola Nolazco Contreras, José Roberto Muñoz Meza</i>	
2. Elastografía de transición, impulso de fuerza de radiación acústica y elastografía por resonancia magnética. Principios básicos e indicaciones	17
<i>José Luis Pérez Hernández, Óscar Morales Gutiérrez, Jorge Emilio Lira Vera, Diana Juárez Taboada</i>	
3. Hígado graso metabólico: nuevos conceptos y estrategias integrales de diagnóstico y tratamiento	29
<i>Graciela Elia Castro Narro, Juanita del Socorro Pérez Escobar</i>	
4. Daño hepático inducido por fármacos	37
<i>José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Lissa María Cruz Rodríguez</i>	
5. Daño hepático por alcohol y hepatitis asociada al alcohol ..	49
<i>María de Fátima Higuera de la Tijera, Alfredo Servín Caamaño</i>	
6. Eliminación del virus de la hepatitis C	61
<i>David Kershenobich Stalnikowitz</i>	

7. Tratamiento pangenotípico de la hepatitis C en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada	67
<i>Margarita Dehesa Violante</i>	
8. Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en subgrupos específicos de población	73
<i>Enrique Wolpert Barraza</i>	
9. Conceptos actuales en hepatitis delta	79
<i>Rosalba Moreno Alcántar</i>	
10. Actualidades en hepatitis B	85
<i>Nayelli Cointa Flores García</i>	
11. Virus de la hepatitis E	91
<i>Jonathan Aguirre Valadez, Ignacio García Juárez</i>	
12. Abordaje del paciente con colestasis	103
<i>Marco Antonio Lira Pedrín</i>	
13. Enfermedades hepáticas autoinmunitarias	121
<i>Juanita del Socorro Pérez Escobar</i>	
14. Insuficiencia hepática aguda sobre crónica	133
<i>Eira Cerda Reyes, Carlos Esteban Coronel Castillo, Graciela Elia Castro Narro</i>	
15. Manejo de la ascitis refractaria y la peritonitis bacteriana espontánea	149
<i>Jorge Emilio Lira Vera, Catherine Esther Cardona Trabado, Alejandra Leveque Ozuna</i>	
16. Causas de lesión renal aguda en cirrosis: ¿cómo diferenciarlas y manejarlas?	161
<i>Aldo Torre Delgadillo</i>	
17. Encefalopatía hepática. Clasificación y diagnóstico	171
<i>Juan Miguel Abdo Francis, Jorge Emilio Lira Vera</i>	
18. Encefalopatía hepática. Nuevos tratamientos	183
<i>Misael Uribe Esquivel</i>	
19. Hemorragia variceal. Profilaxis primaria y secundaria	189
<i>Felipe Zamarripa Dorsey</i>	
20. Hemorragia variceal. Manejo médico y endoscópico	195
<i>Ángel Andrés Reyes Dorantes</i>	
21. ¿Cuándo indicar la derivación portosistémica intrahepática transyugular en el paciente cirrótico?	203
<i>Manuel Guerrero Hernández, Alfredo Ramírez Gutiérrez de Velasco</i>	

22. Actualidades aprendidas en Baveno VII	213
<i>Edgar Santino García Jiménez, Lissa María Cruz Rodríguez</i>	
23. Sarcopenia en el paciente con cirrosis: importancia de identificarla y tratarla	223
<i>Óscar Morales Gutiérrez</i>	
24. Malnutrición y abordaje en el paciente con cirrosis hepática	235
<i>Sophía Eugenia Martínez Vázquez</i>	
25. Enfermedad metabólica ósea en la cirrosis hepática	243
<i>Romelia Barba Bernal, Leandro Sierra, Daniela Goyes, Bryan Ferrigno, Vilas Patwardhan, Alan Bonder</i>	
26. Coagulación en los pacientes con cirrosis. ¿Qué hay de nuevo?	257
<i>Nicolás M. Intagliata</i>	
27. Hipertensión portal no cirrótica	269
<i>Ana Luisa Ordóñez Vázquez, Eva Juárez Hernández, Iván López Méndez</i>	
28. Control de la diabetes mellitus en la hepatopatía crónica ...	277
<i>Alfredo Servín Caamaño, María de Fátima Higuera de la Tijera</i>	
29. Usos establecidos y usos potenciales de la albúmina en cirrosis	285
<i>Valeria Ailyn Cortés Mollinedo, Graciela Elia Castro Narro, Aldo Torre Delgadillo</i>	
30. Complicaciones hepáticas durante el embarazo: identificación oportuna y tratamiento	295
<i>Rosa Margarita Chávez Ramírez, Ana Isabel Tornel Avelar, José Antonio Velarde Chávez</i>	
31. Enfermedades hepáticas preexistentes: seguimiento y prevención en el embarazo	313
<i>Raúl Contreras Omaña</i>	
32. El COVID-19 y el hígado	323
<i>Agustina S. Giménez, Manuel Mendizábal</i>	
Índice alfabético	333

Prefacio

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) una serie de libros titulados *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* que se publicarán de manera mensual durante el año 2023 con el fin de actualizar los últimos desarrollos en el conocimiento para cada uno de los tópicos en la gastroenterología, la cual está conformada por un total de 11 obras, que son:

- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Avances en endoscopia terapéutica del aparato digestivo.
- Gastroenterología enfocada en pediatría.
- Principales procedimientos quirúrgicos.
- Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas.
- Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal.
- Trasplante hepático: una guía práctica.
- Hepatología clínica.
- Nutrición y enfermedades gastrointestinales.
- Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología.
- Pancreatitis y neoplasias pancreáticas.

Esta serie de las *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* está desarrollada por expertos en cada una de las áreas de la gastroenterología y va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además, quiero mencionarles que el *slogan* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023 de mi presidencia es “Academia y Ciencia”, en donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua y, por otro lado, la ciencia, que es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis a través del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Finalmente, agradezco a todos los editores invitados y autores a nivel nacional e internacional de las diferentes Clínicas por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en el desarrollo de esta serie de libros que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención diagnóstica y terapéutica oportuna, así como mejorarles su calidad de vida en cada uno de los padecimientos de la gastroenterología.

Pólogo

*Graciela Elía Castro Narro, María de Fátima Higuera de la Tijera,
Marco Antonio Lira Pedrín*

Agradecemos a la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A. C., la oportunidad de poder participar en este importante y necesario programa de educación médica continua que comprende diversas clínicas, para las cuales hemos llevado a cabo el desarrollo de este libro de actualización sobre Hepatología Clínica.

Los avances observados en la última década en el campo de la hepatología han sido fascinantes, desde reconocer los mecanismos fisiopatológicos y las causas de estas enfermedades hasta el advenimiento de nuevos fármacos para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados por ellas, siendo relevante que las enfermedades hepáticas son una de las principales causas de muerte en nuestro país.

Así, decidimos seleccionar a autores nacionales e internacionales con experiencia en los diferentes campos de la hepatología para integrar una obra con información precisa, actualizada y de vanguardia, con utilidad para aplicar en la práctica clínica cotidiana para hepatólogos, gastroenterólogos y médicos en general que de forma afín atienden a los pacientes con las más frecuentes enfermedades hepáticas y sus complicaciones.

¿Cuándo indicar una biopsia hepática?

*Nicolás Joaquín Fernández Pérez, Sandra Paola Nolazco Contreras,
José Roberto Muñoz Meza*

INTRODUCCIÓN

La biopsia hepática es uno de los procedimientos de mayor utilidad para el estudio y la evaluación del hígado, así como para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento en determinadas enfermedades hepáticas.

Esta herramienta puede orientar la causa del daño hepático y proporcionar información de ciertas características histológicas, como el grado de necroinflamación y la fibrosis, las cuales son de suma importancia desde el punto de vista pronóstico.^{1,2}

El origen de este estudio se le atribuye a Paul Ehrlich, luego de realizar la primera biopsia hepática percutánea en 1883. En 1958 el procedimiento se generalizó, y para inicios del decenio de 2000 ya era considerado la prueba más específica para evaluar la naturaleza y la gravedad de las enfermedades hepáticas.³ Actualmente el uso clínico de la biopsia hepática ha sufrido una profunda transformación a raíz de la incorporación de herramientas y procedimientos de diagnóstico no invasivos como consecuencia de la preocupación acerca de los costos de la biopsia y el riesgo de complicaciones.^{4,5}

La investigación ha permitido comprender mejor las limitaciones de la biopsia hepática, por lo que es imprescindible individualizar los riesgos y la decisión de realizarla siempre que el resultado vaya a ser fundamental para determinar el tratamiento o el seguimiento del paciente.¹

CONSIDERACIONES IMPORTANTES

La valoración histológica es un elemento crítico en el estudio de las enfermedades hepáticas.² El objetivo de la biopsia hepática es la obtención de una muestra de tejido hepático con anestesia local para permitir su examen microscópico.^{1,3,4,6}

En el pasado la mayoría de las biopsias hepáticas se obtenían “a ciegas”, con base en la palpación y la percusión,^{2,6} pero en la actualidad la biopsia hepática guiada por imagen es el enfoque preferido, ya que se evalúan la situación y el tamaño del hígado y la ausencia de lesiones quísticas o vasculares que representen un riesgo para la punción.^{2,5}

Existen diferentes técnicas para la obtención de la muestra³ (cuadro 1–1), y todas requieren una formación o un entrenamiento específico para garantizar una muestra de tamaño adecuado y una menor tasa de complicaciones.⁷

La elección del abordaje depende de las condiciones clínicas del paciente (grosor de la pared torácica, condiciones hemodinámicas) y de la patología hepática específica.⁴

Generalmente la biopsia por vía percutánea es la más utilizada, pero también se puede realizar por vía laparoscópica, transyugular o endoscópica. Para la mayoría de los pacientes la vía percutánea es el enfoque preferido porque es menos invasiva y menos costosa.⁴ Cuando la punción percutánea está contraindicada porque hay una mala coagulación o la presencia de ascitis se prefiere realizar una punción transyugular.^{5,7}

Sea cual sea el abordaje utilizado, para reducir el error de muestreo es conveniente que el espécimen sea de tamaño suficiente, ya que si no es obtenido adecuadamente se pueden pasar por alto algunos diagnósticos.

Por lo general se recomienda usar una aguja para biopsia de 16 Ga,^{6,8} con la que se obtenga una muestra con una longitud de 1 a 3 cm con un diámetro de 1.2 a 2 mm, y que contenga un mínimo de seis espacios porta, de preferencia entre 11 y 12. Esto representa aproximadamente 1 parte/50 000 del volumen del hígado.^{3,5,7,8}

INDICACIONES

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas enumera tres indicaciones fundamentales de la biopsia hepática (cuadro 1–2). Se considera en los pacientes en los que el diagnóstico es dudoso, cuando el conocimiento de un diagnóstico específico pueda alterar el plan de tratamiento y en situaciones en las que la información pronóstica pueda orientar el tratamiento futuro.⁷

Cuadro 1–1. Métodos de abordaje para la realización de la biopsia hepática: percutáneo, transyugular y laparoscópico^{2,3,6,7}

Biopsia hepática percutánea	
Indicaciones	Contraindicaciones
Enfoque preferido actualmente en situaciones clínicas estándar (menos invasivo y rentable)	<p>Absolutas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente no cooperador • Antecedente de hemorragias inexplicables • Tiempo de protrombina de 3 a 5 seg más que el control • Recuento de plaquetas < 50 000/mm³ • Tiempo de sangrado prolongado (10 min) • Sospecha de hemangioma u otro tumor vascular • Imposibilidad de identificar un lugar adecuado para la biopsia mediante ultrasonografía • Sospecha de quistes equinocócicos en el hígado • Infecciones del tejido hepático <p>Relativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad mórbida • Ascitis grave • Hemofilia • Infección de la pleura derecha o del hemidiafragma
Consideraciones especiales	
<ul style="list-style-type: none"> • Se inserta una aguja directamente a través de la piel en el parénquima hepático • Siempre atraviesa la cápsula hepática. Existe un riesgo de hemorragia intraperitoneal • Se puede realizar de forma segura en una sala de procedimientos, en el departamento de imagen o en la cama del paciente (portátil) si es necesario 	
Biopsia hepática transyugular	
Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatía grave • Cirrosis • Ascitis masiva • Obesidad mórbida • Sospecha de tumor vascular o peliosis hepática • Necesidad de procedimientos vasculares auxiliares (p. ej., derivación portosistémica intrahepática transyugular, venografía) • Fracaso o rechazo de la biopsia percutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección del tejido hepático • Obstrucción biliar por tejido extrahepático • Enfermedad médica que impida la realización segura del procedimiento
Consideraciones especiales	
<ul style="list-style-type: none"> • Evita la ruptura de la cápsula hepática y reduce el riesgo de hemorragia • Requiere el uso de una guía fluoroscópica y se debe realizar en una sala de angiografía en el departamento de radiología intervencionista 	

Cuadro 1–1 (continuación). Métodos de abordaje para la realización de la biopsia hepática: percutáneo, transyugular y laparoscópico^{2,3,6,7}

Biopsia hepática laparoscópica	
Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Estadificación del cáncer • Ascitis de causa incierta • Enfermedades peritoneales • Evaluación de una masa abdominal • Hepatoesplenomegalia inexplicable • Pacientes con coagulopatía en los que la biopsia transyugular no está disponible o falló 	<p>Absolutas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiopulmonar grave • Obstrucción intestinal (aneurisma aórtico abdominal grande o asas de intestino adheridas) • Peritonitis bacteriana <p>Relativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente no cooperativo • Coagulopatía grave • Obesidad mórbida • Gran hernia ventral • Insuficiencia cardiopulmonar grave
Consideraciones especiales	
<ul style="list-style-type: none"> • Permite la visualización directa del hígado, es útil para controlar cualquier hemorragia • Se realiza en un quirófano • Se puede realizar mediante una laparoscopia convencional o una minilaparoscopia (bajo anestesia local y sedación consciente) • Realización de la biopsia hepática a través del puerto del laparoscopio utilizando una aguja larga de tipo cortante • Las complicaciones de la biopsia hepática laparoscópica incluyen las de la propia laparoscopia 	

Evaluación diagnóstica

La historia clínica detallada y el examen físico exhaustivo son los primeros pasos en la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad hepática o afectación hepática de enfermedades sistémicas.⁹ En la mayoría de las ocasiones los exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, estudios de coagulación, inmunología y serología) y los estudios de imagen, como el ultrasonido, son suficientes para establecer el diagnóstico definitivo.^{1,7}

Cuadro 1–2. Objetivos de la biopsia hepática

- I. Evaluación diagnóstica de:
 - Múltiples enfermedades hepáticas parenquimatosas
 - Pruebas hepáticas anormales de etiología desconocida
 - Fiebre de origen indeterminado
 - Anomalías focales o difusas en los estudios de imagen
- II. Pronóstico: etapa de la enfermedad hepática parenquimatosa conocida
- III. Manejo: desarrollo de planes de tratamiento basados en el análisis histológico

Una indicación fundamental de la biopsia hepática es la incapacidad para llegar a un diagnóstico de seguridad con los métodos no invasivos al alcance. Así se podrá determinar o confirmar la causa de la enfermedad hepática al interpretar los hallazgos histopatológicos resultantes y su correlación con la clínica.^{4,5}

Existen múltiples trastornos que se pueden asociar a anomalías histológicas características que son útiles para el diagnóstico, como el hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés), los trastornos autoinmunitarios y colestásicos, las enfermedades infiltrativas o de almacenamiento, las lesiones hepáticas inducidas por fármacos y algunas enfermedades infecciosas, vasculares y granulomatosas.^{4,7,10}

Por otra parte, en un paciente con características clínicas atípicas la histología hepática es especialmente útil. Puede ayudar a distinguir entre la hepatitis autoinmunitaria (HAI) y el MAFLD en un paciente con obesidad, niveles elevados de alanina aminotransferasa e inmunoglobulina G, y un título positivo de anticuerpos antinucleares. También puede ser útil en los pacientes con trastornos coexistentes, como esteatosis e infección por el virus de la hepatitis C o hemocromatosis, o un síndrome de *overlap* (sobreposición o solapamiento) de colangitis biliar primaria con la HAI.^{7,10}

Pronóstico

La evaluación de la gravedad de la enfermedad es otro uso importante de la biopsia hepática. Esto se realiza determinando el grado de fibrosis, que como precursora de la cirrosis puede predecir la aparición de complicaciones, como hipertensión portal, y la morbimortalidad relacionada con la enfermedad hepática.^{1,7}

Al análisis histopatológico se informa sistemáticamente con base en el grado y el patrón de inflamación, esteatosis y fibrosis, así como otras características notables, como las inclusiones celulares. Se desarrollaron sistemas de puntuación categórica para clasificar la inflamación, la esteatosis y la fibrosis⁴ (cuadro 1–3). Estos distintos grados de fibrosis tienen un significado pronóstico diferente.¹

En la mayoría de los casos las pruebas no invasivas serán suficientes para establecer el grado de fibrosis; sin embargo, existe una “zona gris” en la que el estadio

Cuadro 1–3. Estadificación histológica de la fibrosis por biopsia hepática

F0	Sin fibrosis
F1	Fibrosis portal sin septos
F2	Fibrosis portal con pocos septos
F3	Septos puente entre las venas central y portal
F4	Cirrosis

de fibrosis no puede ser precisado con seguridad mediante estas técnicas. En este caso podría estar indicada la biopsia hepática.¹

Respecto a la donación y el trasplante hepático, no es infrecuente la realización de una biopsia hepática por protocolo. En el receptor se realiza durante el seguimiento con el fin de evaluar la situación del hígado, incluso si tiene pruebas de función hepática normales, y en el donante se utiliza para detectar marcadores histológicos de mal pronóstico, como la presencia de esteatosis, fibrosis e inflamación.^{1,10}

Tratamiento

Para iniciar el tratamiento de las enfermedades hepáticas suele ser suficiente la confirmación de los datos clínicos y analíticos, y de las pruebas no invasivas de evaluación de la fibrosis.¹

Actualmente la biopsia hepática se utiliza más que nunca para desarrollar estrategias de tratamiento. No sólo se puede instituir un plan de tratamiento después de realizar un diagnóstico específico (p. ej., esteroides en la HAI), sino que en los sujetos con una enfermedad hepática establecida el manejo se puede basar en la lesión histológica específica, en la que el tratamiento suele dirigirse al paciente con un estadio histológico más avanzado.⁷

Vale la pena destacar nuevamente el uso tan valioso que tiene la biopsia hepática en el seguimiento de los pacientes con HAI. En primer lugar, la puntuación de células plasmáticas portales puede predecir la recaída, y en segundo lugar, la biopsia hepática se obtiene a menudo antes de la reducción de la dosis de esteroides o de la interrupción total del tratamiento inmunosupresor, porque la incidencia de recaída es considerable en los pacientes con evidencia de hepatitis de interfase residual.^{1,7}

BIOPSIA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESPECÍFICAS

Como se mencionó, la biopsia hepática sigue siendo un método efectivo para el diagnóstico de las enfermedades del hígado (HAI, algunos tipos de colangitis, enfermedades infiltrativas —como amiloidosis—, linfomas o hepatitis granulomatosas).

De igual manera, es de gran utilidad para guiar el tratamiento en algunos casos de hepatitis viral.⁴

A continuación se menciona el uso de este procedimiento en determinadas patologías que afectan el hígado.

Hepatopatías crónicas indeterminadas

El diagnóstico de una hepatopatía crónica se puede obtener mediante datos clínicos o de laboratorio, como pruebas serológicas.⁵ Es por esto que la indicación de biopsia hepática en las hepatopatías crónicas ha tenido un decremento en estos últimos años. Sin embargo, en este grupo de pacientes la biopsia sigue siendo de gran utilidad en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico y estadificación de hepatitis crónica usando la biopsia hepática guiada por ultrasonido endoscópico.¹¹
- Diagnóstico de la hepatopatía crónica mediante el uso de la biopsia transyugular; es una buena herramienta para el diagnóstico de la hepatopatía crónica, pero con limitaciones para la estadificación de la misma.¹²
- Tomar la decisión de un manejo clínico de los pacientes con hepatitis crónica o cambiarlo.^{4,13}
- Estadificación del grado de lesión hepática, determinación de la progresión histológica y herramienta de pronóstico en los pacientes con hepatitis viral crónica.^{3,12}

Hepatopatía relacionada con el consumo de alcohol

Actualmente la biopsia hepática no se recomienda como primera opción para el diagnóstico de hepatopatía relacionada con el consumo de alcohol, ya que la historia clínica puede orientar fácilmente al diagnóstico. Sin embargo, es de utilidad para estadificar y conocer el grado de lesión hepática, además de que puede brindar información con valor pronóstico y es muy efectiva para identificar esteatohepatitis.^{3,7,14} Incluso puede ser indispensable en los casos que requieren diferenciar una hepatitis alcohólica aguda grave de una cirrosis descompensada por la misma causa, o de una hepatopatía por alguna otra etiología, en cuyo caso se recomienda realizar el abordaje transyugular.^{13,14} Los hallazgos histológicos de la biopsia pueden indicar la presencia de cuerpos de Mallory–Denk, balonización, necrosis, esteatosis e infiltración hepática de neutrófilos.^{3,14}

Hígado graso asociado a disfunción metabólica

En la actualidad se considera que la biopsia hepática es la regla de oro para el diagnóstico de MAFLD (conocido anteriormente como hígado graso no alcohólico o NAFLD, por sus siglas en inglés).^{15–17} Los hallazgos histológicos juegan un papel importante en el manejo y la estadificación de la enfermedad, y permiten

diferenciar eficazmente la esteatosis por sí sola de una esteatohepatitis.^{4,18,19} Sirve también para distinguir un MAFLD de alguna otra patología, como la HAI, en determinadas circunstancias,⁷ siendo el abordaje percutáneo el recomendado en estos casos.¹³ Los resultados histológicos son similares a los mencionados en la hepatopatía relacionada con el consumo de alcohol, con la presencia o no de un alto grado de fibrosis.³

Cabe destacar que en los pacientes con elevado riesgo de progresión de daño hepático se recomendaba un monitoreo con biopsia al menos cada cinco años para valorar la evolución de la enfermedad hepática.¹⁹ Sin embargo, con el advenimiento de herramientas no invasivas de evaluación de fibrosis (patentadas y no patentadas) y los métodos de imagen, como la elastografía hepática en sus diferentes modalidades (por ultrasonido, por vibración transitoria o por resonancia magnética), la indicación de la biopsia hepática ha quedado sujeta a la duda diagnóstica razonable, así como al diagnóstico diferencial con otras hepatopatías, como se mencionó anteriormente.

Cirrosis

La biopsia hepática en los pacientes con cirrosis puede ser útil para el diagnóstico diferencial y la identificación etiológica.¹⁵ Se debe tomar en cuenta que en este grupo de pacientes el abordaje transyugular puede alterar el rendimiento de la muestra.¹¹ Hay que recordar que en los pacientes con cirrosis el riesgo de complicaciones es mayor dada la coexistencia de ascitis y coagulopatía.²⁰ En los pacientes con descompensación la biopsia hepática suele evitarse debido al riesgo de hemorragia, la cual es secundaria al estado de hipofibrinogenemia y coagulopatía por consumo. Si es inevitable su uso para el manejo de la enfermedad, la biopsia transyugular será el método de elección.⁶

Masas hepáticas

La biopsia hepática sigue siendo la herramienta que ofrece mayores sensibilidad y especificidad para determinar la estirpe histológica y la malignidad de las masas hepáticas.¹⁸ De igual manera, ofrece un diagnóstico definitivo cuando los métodos de imagen no son concluyentes.^{4,21} La biopsia sigue siendo actualmente importante en el diagnóstico y la estadificación de tumores hepáticos. La biopsia hepática guiada por ultrasonido endoscópico parece demostrar una gran eficacia en la obtención de muestras de calidad y en la disminución de complicaciones, así como una mayor comodidad para el paciente. Las guías sugieren realizar una biopsia de este tipo siempre y cuando sea probable que el resultado tenga un

efecto directo en el manejo del caso y además se cumpla una de las siguientes dos condiciones: que la lesión dificulte el acceso percutáneo o que esta vía de acceso produzca resultados no concluyentes en repetidas ocasiones.²²

Cuando el diagnóstico de un carcinoma hepatocelular no es definitivo en ausencia de cirrosis mediante estudios de imagen, la biopsia hepática puede confirmar el resultado, con una sensibilidad y una especificidad muy altas (de 93 a 100%). Del mismo modo, es un procedimiento imprescindible en los pacientes con hígado sano que tienen sospecha de carcinoma hepatocelular, ya que también ayuda a diferenciar esta afección de las neoplasias primarias o las metástasis.²³

Hepatitis viral

En los pacientes con sospecha de hepatitis viral los métodos no invasivos permiten precisar el diagnóstico dejando el uso de la biopsia hepática exclusivamente ante la ausencia de resultados certeros. La biopsia hepática permite, entonces, determinar la extensión del daño en el hígado y estadificar el grado de inflamación y fibrosis que este órgano presenta. Así también cerciora la coexistencia de alguna otra afección que pueda estar presente y es un elemento crucial para elegir el tratamiento antiviral en los casos de hepatitis B, basándose en la inflamación y la fibrosis reportadas.^{1,18} Se ha demostrado que una biopsia en la que se observan menos de 10 espacios porta implica una subestimación del grado de fibrosis y de inflamación en una hepatitis viral, por lo que la obtención correcta de la muestra representa una parte clave para estadificar la enfermedad.⁶

Hepatitis autoinmunitaria

En muchas ocasiones el diagnóstico de HAI mediante marcadores bioquímicos y séricos es poco específico, por lo que el papel de la biopsia hepática desempeña un papel importante para su diagnóstico, así como también para descartar otras patologías que puedan estar simulando una HAI. Constituye uno de los criterios simplificados para su diagnóstico. El patrón y el grado de inflamación reportados en la biopsia pueden dar la pauta que oriente al diagnóstico de HAI; el reporte histológico suele confirmar la presencia de “hepatitis de interfase” (afección de la placa limitante), fibrosis discontinua con infiltración de células plasmáticas y linfocíticas en los tractos portales, y tejido conectivo entre los tractos portales y los septos.^{4,7,18,20}

Otra ventaja de la biopsia hepática es que ratifica el diagnóstico y proporciona información muy importante para guiar el tratamiento de la enfermedad; incluso sirve de apoyo para valorar la remisión una vez iniciado el tratamiento inmunosu-

presor, cuando los niveles de inmunoglobulina G o de transaminasas se encuentran anormales.^{1,18}

Hepatitis aguda de origen indeterminado

En caso de una hepatitis aguda de origen indeterminado, con o sin falla hepática aguda asociada, la biopsia hepática puede ser de utilidad para diferenciar la posible etiología. La hepatitis autoinmunitaria, una infección viral oculta, o el consumo excesivo de alcohol negado, son otras probables causas que podrían ser diagnosticadas o descartadas mediante los hallazgos histológicos.^{1,7,18}

Enfermedad biliar

Colangitis biliar primaria

La biopsia hepática se utiliza como complemento diagnóstico en estos casos, especialmente cuando los resultados de laboratorio demuestran la presencia de una colestasis inexplicable; también es de utilidad para diferenciar una colangitis biliar primaria de una HAI si los estudios de laboratorio son inconclusos. En la muestra se pueden observar granulomas, así como la destrucción de los conductos interlobulares con un patrón inflamatorio no supurativo.^{1,8,18,20}

Colangitis esclerosante primaria

La biopsia permite evaluar la progresión de la enfermedad e identificar la lesión de los pequeños ductos y la obstrucción biliar; desempeña un rol importante cuando los estudios de imagen, especialmente la colangiorresonancia magnética o la colangiografía endoscópica, no son concluyentes. En el microscopio se puede observar inflamación periductal con fibrosis, con un patrón característico en “anillos o piel de cebolla”.^{1,3,4,7,8,18}

Colestasis neonatal

La regla de oro para el diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo la biopsia, con una sensibilidad y una especificidad mayores de 90%, sobre todo en los casos de atresia biliar.⁹ Es importante recordar que, si se sospecha una obstrucción biliar, la realización de una biopsia hepática conlleva el riesgo de fuga biliar y sus complicaciones, por lo que siempre hay que considerar el uso de estudios de imagen antes de llevar cabo la biopsia en estos pacientes.¹⁸

Hemocromatosis y enfermedad de Wilson

Ante la sospecha de alguna enfermedad de almacenamiento hepático, como la enfermedad de Wilson o la hemocromatosis, la biopsia hepática posibilita el diagnóstico cuando las pruebas de laboratorio no son confirmatorias. Asimismo, ayuda a determinar la progresión y la extensión del daño hepático.^{1,18} En la enfermedad de Wilson una parte del tejido de la biopsia debe ser enviada al laboratorio de patología envuelta en papel húmedo, pero no en formol o en solución salina, con el fin de estimar de manera más precisa la cantidad de cobre presente en la muestra. Los resultados de la biopsia en este caso son relevantes para guiar el tratamiento.^{6,7} Otra opción también es la fijación del espécimen en bloques de parafina, lo que permite evaluar de manera efectiva el contenido de cobre en la muestra.^{5,7,18} Este mismo proceso se hace para cuantificar el depósito de hierro hepático ante la sospecha de hemocromatosis; la tinción para hierro tiene una eficacia similar a la de los métodos cuantitativos para su diagnóstico.^{3,18}

PREPARACIÓN PARA LA BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática suele realizarse de forma ambulatoria luego de obtener el consentimiento informado por escrito, que incluya riesgos, beneficios y alternativas del procedimiento.^{6,7}

Para poder realizar el procedimiento el paciente debe contar con biometría hemática completa, tiempos de coagulación (tiempo de protrombina/índice normalizado internacional, tiempo parcial de tromboplastina activada) y de sangrado. En algunas instituciones se solicita la tipificación sanguínea cuando se prevé hemorragia importante. Aunque estas pruebas se soliciten de manera rutinaria, su utilidad para predecir el riesgo de hemorragia es incierta.^{6,7}

En cuanto al uso de antiagregantes plaquetarios y fármacos anticoagulantes, se mencionan poco en la bibliografía, ya que no existe un consenso general. No obstante, las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas recomiendan suspender la medicación antiplaquetaria 10 días antes del procedimiento y reiniciarla entre 48 y 72 h después de la biopsia. En el caso de los medicamentos anticoagulantes, se recomienda suspender la warfarina al menos cinco días antes, y en el caso de la heparina y los productos relacionados entre 12 y 24 h antes, con el reinicio del tratamiento un día después.^{6,7,24}

CONTRAINDICACIONES

A continuación se presentan las situaciones en las que se recomienda la omisión de la biopsia hepática o su realización en determinadas circunstancias; se debe

considerar la biopsia sólo en casos en los que el beneficio para el paciente supere el riesgo de complicaciones.⁶

Ascitis

Algunos autores refieren la presencia de ascitis como una imposibilidad para realizar una biopsia, ya que suele ser un reto para la toma de la muestra, además de que existe el riesgo de sangrado incontrolable en estos casos. En las situaciones en las que la biopsia sea esencial para el abordaje del paciente se recomienda la biopsia guiada con estudios de imagen o la vía transyugular; una paracentesis antes del procedimiento del drenaje de la mayor cantidad de líquido ascítico también es una opción.^{6,7,9,22,25}

Obesidad

En los pacientes con obesidad suele ser difícil identificar la posición precisa del hígado en la exploración física, por lo que es recomendable realizar la biopsia guiada por imagen o por abordaje transyugular.⁶

Embarazo

Cuando se requiere una biopsia en una paciente embarazada se sugiere esperar la resolución del embarazo para evitar la lesión de algún órgano abdominal.⁶

Colangitis bacteriana/obstrucción biliar extrahepática/quistes hepáticos

Existe un riesgo inminente de fuga biliar al espacio peritoneal y sus complicaciones. En los casos en los que se determine la necesidad de biopsia el abordaje transyugular es el sugerido.^{2,6,13}

Lesión renal aguda/cirrosis descompensada

En estos pacientes se evita la biopsia principalmente por el riesgo de hemorragia, debido a un estado de hipofibrinogenemia y de coagulopatía por consumo.^{6,11,13}

Amiloidosis

En los pacientes con esta enfermedad que son sometidos a una biopsia hepática se ha reportado un alto riesgo de hemorragia y mortalidad.^{6,7}

Pacientes no cooperadores

En los pacientes que suelen ser inquietos y que se mueven repentinamente el riesgo de laceración hepática aumenta considerablemente, lo que puede conducir a una hemorragia consecuente. En estos casos se consideran el abordaje transyugular y el uso de sedación.^{2,7,13}

Coagulopatía

En los pacientes con trombocitopenia (< 50 000 plaquetas/mL) y valores de tiempo de protrombina/índice internacional normalizado mayores de 1.5 se recomienda una estrecha vigilancia para el manejo adecuado del sangrado en caso de que ocurra.^{7,24}

RIESGOS Y COMPLICACIONES

Aunque es de naturaleza invasiva, la biopsia hepática debe ser considerada segura cuando la realiza un operador experimentado. Sin embargo, múltiples factores pueden influir en el riesgo de complicaciones, como el estado de coagulación, la biopsia de tumores malignos, el uso de guía ecográfica o el abordaje a ciegas, el abordaje percutáneo, laparoscópico o transyugular, el tipo de aguja y su diámetro, y el número de pases que se realicen.^{1,2}

El hecho de informar y orientar a los pacientes puede disminuir la magnitud de la complicación más habitual, que es el dolor leve, manejable con analgesia convencional (de 30 a 84%). Cuando el paciente presenta un dolor intenso hay que sospechar una complicación más grave, como hemorragia o punción de la vesícula biliar. Con menos frecuencia el paciente puede presentar neumotórax (0.0078%), bacteremia (de 9.6 a 14%) y lesiones en otros órganos (0.08%), y en raras ocasiones la muerte (de 0.001 a 0.1%).^{1,2,4,6,11,18}

La tasa de hemorragia de cualquier grado varía entre 0 y 18%. Los sangrados menores pueden suceder en aproximadamente 1 de cada 500 biopsias y la hemorragia moderada o grave en 1 de cada 2 500 a 10 000 biopsias. Esta última se

define por la alteración de las constantes vitales, sangrado activo hacia el peritoneo en los estudios de imagen o el requerimiento de transfusión o algún tipo de intervención radiológica o quirúrgica.^{1,4,16,18}

La mortalidad después de la biopsia se relaciona con una complicación hemorrágica, en la que el riesgo suele ser mayor en biopsias de lesiones malignas, con una tasa de ocurrencia de una de cada 10 000 biopsias. En estos casos la probabilidad de “siembra” de células neoplásicas es de cerca de 3%.^{4,23} Se considera que el abordaje por vía transyugular es el de menor riesgo hemorrágico y es el más utilizado en los pacientes con coagulopatía marcada o ascitis no controlable.^{1,6,25,26}

PAPEL DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL

Es imprescindible entender que existen limitaciones de la biopsia hepática. Aunque durante décadas este procedimiento se ha considerado el método de referencia para evaluar la histología del hígado, el error de muestreo es bastante común porque muchas enfermedades hepáticas, aunque son difusas, no son homogéneas, es decir, no afectan al órgano de manera uniforme. Además, la precisión para el diagnóstico, el pronóstico y la terapia dependen del tamaño de la muestra.^{4,10}

En la práctica clínica actual, gracias a las mejoras en las pruebas de laboratorio y en las técnicas de imagen, han surgido alternativas no invasivas que reducen la necesidad de la biopsia hepática,^{2,4,10} como las pruebas séricas patentadas y no patentadas, y las pruebas físicas, como la elastografía hepática en sus diversas modalidades.²⁷

Estas pruebas han demostrado fiabilidad en la detección de fibrosis avanzada y en el diagnóstico de muchas enfermedades hepáticas, como la cirrosis. Son alternativas más seguras y baratas, y una importante ventaja es que se pueden repetir a lo largo del tiempo para evaluar la progresión de la enfermedad.⁴

Aun con el auge de métodos no invasivos la biopsia sigue siendo ampliamente utilizada para determinar el grado de fibrosis,¹ así como para la evaluación diagnóstica de las enfermedades hepáticas y para protocolos de investigación.^{2,4} Esta herramienta para el estudio de las enfermedades hepáticas ha sido denominada por múltiples autores y revisiones como la “regla de oro imperfecta”, ya que pese a sus limitaciones sigue siendo un valioso instrumento que orienta el diagnóstico, el pronóstico y el manejo de las enfermedades hepáticas.

REFERENCIAS

1. De Lope CR, Puente A, Álvarez S, Ruiz BP, García JC: Indicaciones de la biopsia hepática.

- ca. *Medicine* 2016;12(9):515–519.
2. **Khalifa A, Rockey DC:** The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36(3):184–191.
 3. **Bravo AA, Sheth SG, Chopra S:** Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495–500.
 4. **Tapper EB, Lok ASF:** Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377(8):756–768.
 5. **Bruguera M:** *Guía para la interpretación de la biopsia hepática o el examen metódico de la biopsia hepática*. Chile, Iku, 2016:359.
 6. **Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V:** Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut* 2020;69(8):1382–1403.
 7. **Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD,** American Association for the Study of Liver Diseases: Liver biopsy. *Hepatology (Baltimore)* 2009;49(3):1017–1044.
 8. **Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ:** Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol* 2020;11(1):40–47.
 9. **Rabbani T, Bartlett JMA, Mittal N:** Liver biopsy in children. *Indian Pediatr* 2020;57(8):734–740.
 10. **Alswat KA, Mumtaz K, Jafri W:** Liver biopsy for histological assessment: the case in favor. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16(2):133–139.
 11. **Mok SRS, Diehl DL:** The role of EUS in liver biopsy. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21(2):6.
 12. **Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E:** Transjugular liver biopsy—indications, adequacy, quality of specimens, and complications—a systematic review. *J Hepatol* 2007;47(2):284–294.
 13. **Procopet B, Berzigotti A:** Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep* 2017;5(2):79–89.
 14. **Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH:** ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113(2):175–194.
 15. **Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M,** LITMUS Investigators: Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022;71(5):1006–1019.
 16. **Segura ANLÁ, Varela CCD, Trinidad CPA:** MAFLD/NAFLD biopsy-free scoring systems for hepatic steatosis, NASH, and fibrosis diagnosis. *Front Med* 2021;8:774079.
 17. **Tomic D, Kemp WW, Roberts SK:** Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(10):1103–1115.
 18. **Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW:** The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(27–28):477–483.
 19. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity: EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388–1402.
 20. **Sripongpun P, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P:** Value and risk of percutaneous liver biopsy in patients with cirrhosis and clinical suspicion of autoimmune hepatitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000701.
 21. **Rodríguez de Lope C, Reig ME, Darnell A, Forner A:** Approach of the patient with a liver mass. *Frontline Gastroenterol* 2012;3(4):252–262.

22. **Ichim VA, Chira RI, Nagy GA, Chira A, Mírcea PA:** Endoscopic ultrasound–guided biopsy of liver tumors. *In Vivo (Athens)* 2022;36(2):890–897.
23. **Cisneros GLE, González HMS, Moctezuma VC, Ladrón de Guevara CL, Vilatobá M:** II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatoceleular. Parte I. Epidemiología y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Méx* 2022;87(2):216–234.
24. **Reynard ME, Dufour JF:** Elective percutaneous liver biopsy and use of Aspirin. *United Eur Gastroenterol J* 2022;10(6):538–543.
25. **Diehl DL:** Endoscopic ultrasound–guided liver biopsy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29(2):173–186.
26. **Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A et al.:** Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25(40):6041–6052.
27. **Cadranel JF, Nousbaum JB:** Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie. *Presse Médicale* 2012;41(11):1064–1070.

Elastografía de transición, impulso de fuerza de radiación acústica y elastografía por resonancia magnética. Principios básicos e indicaciones

*José Luis Pérez Hernández, Óscar Morales Gutiérrez,
Jorge Emilio Lira Vera, Diana Juárez Taboada*

INTRODUCCIÓN

Una causa cada vez más frecuente de enfermedad hepática crónica es la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). En los adultos la prevalencia de EHGNA oscila entre 17 y 33%. En los niños la prevalencia de EHGNA va de 2.6 a 9.6%, y en los niños con obesidad oscila entre 22.5 y 44%.¹ Los componentes individuales del síndrome metabólico (SMet), que incluyen diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia, son factores independientes de riesgo de desarrollo EHGNA y esteatohepatitis no alcohólica. Al menos un componente de SMet está presente en cerca de 90% de los pacientes con EHGNA, pero todos los criterios de diagnóstico para SMet se cumplen en 35 a 75% de los pacientes. La cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular relacionados con la esteatohepatitis no alcohólica actualmente son las principales indicaciones de trasplante hepático a nivel mundial, y la mortalidad relacionada con el hígado en los pacientes con EHGNA es la tercera causa de mortalidad. Además, se ha relacionado a la EHGNA como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2.^{1,2}

En la práctica clínica habitual el diagnóstico de EHGNA generalmente se establece a través de hallazgos de laboratorio y técnicas radiológicas en ausencia de otros factores asociados (consumo de alcohol, hepatitis viral, tóxicos o autoinmunidad). Sin embargo, los biomarcadores serológicos de fibrosis han mostrado un bajo rendimiento para el diagnóstico y el monitoreo de la en-

fermedad hepática crónica. Las pruebas de fibrosis no invasivas se recomiendan para descartar en lugar de diagnosticar fibrosis avanzada en poblaciones de baja prevalencia. Se recomienda utilizar las pruebas de fibrosis no invasivas de preferencia en los pacientes con riesgo de fibrosis hepática avanzada (como pacientes con factores de riesgo metabólicos o consumo nocivo de alcohol, o ambos factores) y no en poblaciones generales no seleccionadas. Recientemente se enfocó la atención en la elastografía transitoria (ET), que es un método no invasivo basado en ultrasonido que utiliza la velocidad de la onda de cizallamiento transversal para evaluar la rigidez del tejido hepático. Este efecto depende de las propiedades elásticas del tejido, por lo que la velocidad de las ondas transversales es inversamente proporcional a la elasticidad del tejido. Este método, implementado inicialmente en sismología, se aplica en la práctica médica desde 2001 mediante el dispositivo FibroScan®.³

GENERALIDADES TÉCNICAS DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN FibroScan®

El dispositivo FibroScan® de ET consta de un cuerpo principal móvil orientado verticalmente y dos sondas cilíndricas, denominadas M y XL. Las mediciones se realizan en los pacientes en decúbito supino, con elevación de la mano derecha detrás de la cabeza y cruzando la pierna derecha sobre la izquierda, para incrementar los espacios intercostales derechos. Después de la aplicación de gel la sonda se coloca perpendicular a la superficie de la piel (ángulo de 90°) entre el noveno y el undécimo espacio intercostales en la línea axilar media. Las ondas de cizallamiento se ven afectadas por cambios en la densidad del medio, particularmente en presencia de un medio líquido; por lo tanto, el operador debe evitar estructuras vasculares o líquido intraabdominal. El dispositivo está equipado con una pantalla ultrasonográfica en tiempo real del tejido subyacente en modos A y M, que permite un adecuado posicionamiento de la sonda. Después se induce una onda transversal de baja frecuencia (50 Hz) mediante un pequeño pistón colocado en la punta de la sonda que golpea la superficie de la piel. Sobre la base de las características físicas (atenuación de la velocidad y la intensidad) de la onda transversal se procesan y muestran los datos adquiridos en la pantalla, como la medición de la rigidez del hígado (MRH) y el parámetro de atenuación controlada (PAC). El dispositivo excluye automáticamente las mediciones fallidas.^{4,5}

La MRH se basa en la ley de Hook, que establece que la velocidad de las ondas transversales que viajan a través de un objeto elástico es proporcional a la rigidez del objeto. La MRH se expresa matemáticamente como $E = 3\varphi v^2$, donde E representa el módulo de Young (expresado en kPa), φ representa la densidad del tejido

(expresada en kg/m^3) y v representa la velocidad de la onda (expresada en m/seg). Los valores de MRH oscilan entre 1.5 y 75 kPa. Los resultados se ven afectados por la cantidad de presión aplicada a la sonda, en la que la falta de presión da como resultado un contacto incompleto con la piel subyacente y demasiada presión modifica la onda de corte al cambiar la rigidez del tejido subyacente. Estos errores son evitados por el *software*, que muestra señales de advertencia y deshabilita la activación de la sonda cuando la presión aplicada no es adecuada para la medición.⁶

Un efecto de masa que se desarrolle rápidamente dentro del hígado aumentará la presión intrahepática y, por lo tanto, reducirá su elasticidad. Por este motivo no se recomienda realizar ET en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva, inflamación aguda del tejido hepático y colestasis extrahepática.^{7,8}

Se ha demostrado que la ingestión de alimentos y el consumo reciente de alcohol afectan la MRH. Se recomienda un ayuno mínimo de tres horas antes del examen para evitar la infraestimación de la fibrosis; el consumo activo de alcohol parece conducir a una sobreestimación del MRH. Se recomienda repetir la ET al menos una semana después de la abstinencia de alcohol en los pacientes con rigidez hepática elevada y evidencia bioquímica de inflamación hepática (aspartato aminotransferasa o gamma-glutamil transpeptidasa > 2 veces el límite superior al normal).^{3,9}

En los pacientes con sospecha de enfermedad hepática crónica se recomienda la identificación de la MRH por ET < 8 kPa para descartar la fibrosis avanzada, mediante las siguientes pruebas no invasivas como alternativas, si no se dispone de ET: ELF® < 9.8 o FibroMeter® < 0.45 , o FibroTest® < 0.48 o FIB-4 < 1.3 . En términos generales, de acuerdo con las guías más recientes de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado, en el contexto del tercer nivel de atención se debería utilizar la determinación de MRH por ET para descartar enfermedad hepática crónica avanzada utilizando los siguientes puntos de corte: < 8 a 10 kPa para descartar y > 12 a 15 kPa para confirmar la fibrosis avanzada. Los valores intermedios requieren la realización de pruebas complementarias. En los pacientes con hepatopatía crónica avanzada la rigidez hepática en el momento del diagnóstico debería utilizarse en conjunto con pruebas de función hepática para estratificar el riesgo de descompensación clínica y la mortalidad, realizando mediciones anuales seriadas para refinar la estratificación del riesgo.³

PARÁMETRO DE ATENUACIÓN CONTROLADA

La ultrasonografía convencional ha demostrado que la esteatosis hepática afecta las ondas de ultrasonido al atenuar fuertemente su intensidad. Los cambios en la

atenuación de la señal están seguidos de un mayor reflejo de las ondas, mostrando un aspecto hiperecogénico. El carácter subjetivo dependiente del operador y la inclusión de múltiples variables no controladas disminuyen la sensibilidad de la ultrasonografía en la detección de esteatosis hepática.¹⁰

La fórmula de atenuación de la intensidad es:

$$I_z = I_0 e^{-\alpha f \cdot z}$$

Donde I_z representa la intensidad del ultrasonido (expresada en W/m^2), z la profundidad (expresada en m), I_0 la intensidad inicial (expresada en W/m^2) y αf el coeficiente de atenuación de ultrasonidos (expresado en dB/m). Los valores del PAC varían de 100 a 400 dB/m, y los números más altos indican una esteatosis más pronunciada. La ET permite un área de medición 100 veces mayor (3 cm^3) que la biopsia hepática convencional, en la que se obtiene un cilindro de tejido hepático de 1 cm de ancho y 4 cm de largo. El resultado final se obtiene como una mediana de al menos 10 mediciones válidas, y el procedimiento se considera fallido si el porcentaje de medidas válidas respecto al total es menor de 60% y el rango intercuartílico supera 30% de la mediana.¹¹ El índice de masa corporal afecta negativamente las mediciones de ET, lo cual sobreestima la MRH en los pacientes con un índice $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Por este motivo se desarrolló una sonda XL con un transductor que utiliza una frecuencia de onda de corte más baja, mayor amplitud de vibración, una distancia focal más profunda (5.5 cm) y una mayor profundidad de medición.¹²

IMÁGENES DE DEFORMACIÓN POR IMPULSO DE FUERZA DE RADIACIÓN ACÚSTICA

En esta técnica se utiliza un “pulso de empuje” acústico (fuerza de radiación acústica) de corta duración (de 0.1 a 0.5 mseg) y alta intensidad (promedio del pulso de pico espacial = $1\,400 \text{ W/cm}^2$, promedio temporal de pico espacial = 0.7 W/cm^2) para desplazar el tejido (desplazamiento de ~ 10 a $20 \mu\text{m}$) perpendicular a la superficie.¹³ Estos desplazamientos dan lugar a la propagación de ondas de cizallamiento transversales al impulso emitido, las cuales se rastrean mediante métodos basados en la correlación ultrasónica y pueden ser monitoreadas tanto espacial como temporalmente. La magnitud del desplazamiento es inversamente proporcional a la rigidez del tejido, al mismo tiempo que la velocidad de la onda de cizallamiento es directamente proporcional. Se utiliza un único transductor para aplicar fuerzas de radiación localizadas dentro del tejido durante periodos de tiempo cortos y para seguir los desplazamientos tisulares resultantes en forma de propagación de la velocidad de las ondas de cizallamiento. Esta velocidad es

proporcional a la raíz cuadrada de la elasticidad del tejido. Las mediciones se expresan en m/seg, indicando la velocidad de la onda de corte que viaja perpendicularmente a la fuente de la onda de corte.¹⁴ El impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI: *acoustic radiation force impulse*) debe operar en la apnea, y la región de interés debe estar libre de vasos sanguíneos. Tiene un área bajo la curva ROC de 0.77 para fosfatasa alcalina, 0.84 para FibroScan® y 0.84 para cirrosis.¹⁵ La obtención de imágenes por ARFI tiene algunas ventajas sobre otros métodos. Esta técnica cuantitativa proporciona una medición unidimensional de la elasticidad del tejido, como la elastografía transitoria controlada por vibración, aunque el área de medición se puede situar en una imagen bidimensional en modo B, lo que permite el análisis ecográfico de la morfología hepática al mismo tiempo. Además, el ARFI permite realizar la elastografía con un transductor flexible en profundidades variables, lo que localiza exactamente el lugar de medición. Esto permite correlacionarse adecuadamente con el estadio de la fibrosis hepática; además, la prueba también se puede realizar en los pacientes con ascitis.¹⁶ Por otro lado, se sabe que el índice de masa corporal en los sujetos con sobrepeso y obesidad interfiere en la fiabilidad del procedimiento. La edad avanzada, la ingestión de alimentos, la posición del paciente y la forma del transductor (sonda convexa vs. lineal) podrían influir también en las mediciones. La esteatosis y la inflamación aguda pueden interferir en la estimación de la rigidez hepática.¹⁷

ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La elastografía por resonancia magnética (ERM) es la técnica primaria de resonancia magnética (RM) que se puede utilizar para evaluar la fibrosis hepática. El aumento de la matriz extracelular y la deposición de colágeno que ocurre con la fibrosis hepática conducen a un aumento de la rigidez hepática. Este aumento de la rigidez se puede medir utilizando ERM, lo que permite una evaluación indirecta pero precisa de la fibrosis. En la actualidad constituye el método no invasivo más preciso para la detección y la estadificación de la fibrosis hepática.

La ERM se puede realizar como un examen independiente o como parte de una evaluación de RM más completa. La ERM en 1.5T en general tiene un mejor rendimiento debido a la disminución de los artefactos; los sistemas 1.5T y 3T ofrecen una medición precisa y reproducible de la rigidez hepática.

Técnica de elastografía por resonancia magnética

Su disponibilidad es limitada en México. La ERM está disponible para modelos de escáner de 1.5T y 3T, y utiliza un sistema de controlador activo para producir y transmitir ondas de presión acústica (frecuencia de 60 Hz) al hígado. Un con-

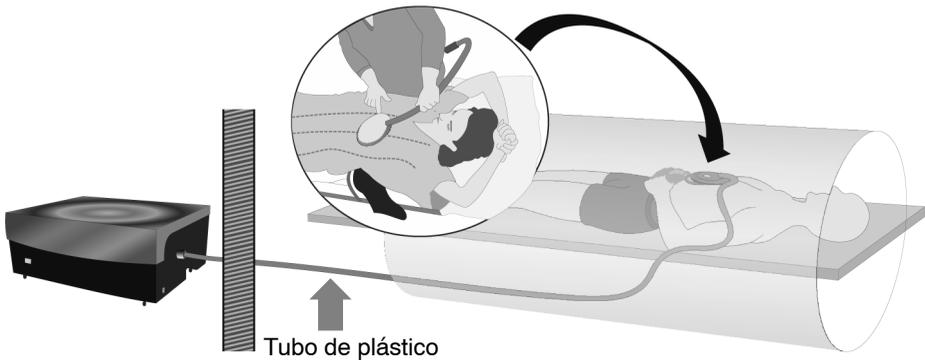


Figura 2–1. Configuración del *hardware* para la elastografía por resonancia magnética. Un generador de ondas acústicas se coloca fuera de la sala de imágenes de resonancia magnética. Un tubo de plástico flexible (7.5 m de longitud) transmite ondas de presión a un controlador pasivo dentro de la sala de imágenes. El controlador pasivo (flecha curva) se coloca sobre el abdomen del paciente y se asegura con una correa elástica. Las bobinas de torso estándar (no mostradas) se colocan después sobre el controlador pasivo.

ductor pasivo está atado cómodamente a la parte inferior del pecho del paciente sobre el hígado. El conductor pasivo está conectado a un controlador activo con un tubo de plástico que transmite las ondas acústicas (figura 2–1).¹⁸ Se visualizan las ondas de cizallamiento, que se propagan utilizando una secuencia especial de RM de contraste de fase, denominada “secuencia de elastografía por RM”; la más utilizada es una secuencia de eco de gradiente bidimensional que utiliza gradientes de codificación de movimiento. Las ondas de cizallamiento tienen una mayor velocidad en los tejidos más rígidos, por lo que se visualizan como ondas con una longitud de onda más larga. Un algoritmo de inversión convierte automáticamente la información ondulatoria (velocidad, amplitud y longitud de onda) en mapas de rigidez.¹⁸ En un examen elastográfico de RM típico se adquieren cuatro secciones axiales de 10 mm a través de la porción más ancha del hígado. Cada sección normalmente de cuatro a ocho imágenes de ondas. Las imágenes panorámicas muestran la anatomía y pueden confirmar la ubicación adecuada de los cortes evaluados. Las imágenes de fase se pueden utilizar para confirmar la presencia de ondas de corte que se propagan en el hígado. Se utilizan elastogramas en escala de grises y a color para la medición de la rigidez hepática y la representación visual de los grados de fibrosis, respectivamente. Hoy en día todos los principales proveedores que ofrecen elastografía por RM muestran el elastograma utilizando la misma escala de color estándar de 0 a 8 kPa.¹⁹

Se ha demostrado que la ERM es altamente precisa y es considerada ampliamente como el método no invasivo más preciso para diagnosticar la fibrosis he-

pática. Los estudios han demostrado consistentemente una precisión diagnóstica mayor de 85% tanto en la detección de algún grado de fibrosis como en la discriminación de fibrosis grave (F3 a F4) vs. fibrosis leve (F1 a F2).²⁰

Numerosos estudios han demostrado que los resultados de la ERM son altamente reproducibles y que tienen una elevada concordancia interobservador, con estudios que muestran coeficientes de correlación intraclase casi siempre mayores de 0.85 y de 0.9 para la repetibilidad y la reproductibilidad, respectivamente. Un beneficio de la ERM es que no se ve afectada significativamente por la esteatosis hepática. Una ventaja de la ERM es que se evalúa un volumen grande del tejido hepático, en comparación con otros métodos no invasivos no basados en RM. La evaluación de un volumen mayor implica resultados más precisos y consistentes, particularmente en los pacientes con fibrosis heterogénea, como en la colangitis esclerosante primaria.

Calcular la rigidez del hígado a partir del elastograma requiere un enfoque sistemático para dibujar una región de interés. Por lo general se dibuja una zona así en cada una de las cuatro imágenes axiales y se informa la rigidez media. Para dibujar correctamente una región de interés se deben excluir los artefactos, incluido el artefacto de borde, las fosas y las fisuras, los vasos grandes (> 3 mm), las regiones de interferencia de ondas y áreas de baja confianza estadística.¹⁸

Algunas limitaciones para la ERM son la presencia de factores que pueden aumentar la rigidez hepática no relacionada con fibrosis y que causan confusión, como la inflamación hepática aguda, la congestión hepática, la obstrucción biliar, la hipertensión portal y las enfermedades infiltrativas, como la amiloidosis, la hemocromatosis y las neoplasias. Estos factores de confusión se deben tener en cuenta al evaluar la ERM.

Interpretación de la elastografía por resonancia magnética

Ante los elevados hallazgos de rigidez primero se deberá descartar la existencia de factores de confusión; quizá sea necesario hacer una correlación con imágenes convencionales, hallazgos de laboratorio, factores clínicos y resultados de biopsia.

Ha sido muy estudiada la excelente relación que existe entre la rigidez en la elastografía por resonancia magnética y el estadio de la fibrosis (cuadro 2-1).

INDICACIONES PARA LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN

Hepatitis viral (virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C)

La ET se recomienda en la evaluación inicial de los pacientes con virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) para su clasificación de acuerdo con la presencia o ausencia de cirrosis, con el fin de pautar el esquema y la duración del tratamiento

Cuadro 2–1. Correlación entre la rigidez elastográfica por resonancia magnética y el estadio de la fibrosis

Rigidez en la elastografía por resonancia magnética (kPa)	Estadio de la fibrosis
< 2.5	Normal
De 2.5 a 2.9	Normal o inflamación crónica
De 2.9 a 3.5	Estadio 1 a 2
De 3.5 a 4.0	Estadio 2 a 3
De 4.0 a 5.0	Estadio 3 a 4
> 5.0	Estadio 4

establecido. El papel de la ET en la evaluación del nivel de fibrosis en pacientes con hepatitis viral ha sido reconocido por las directrices más recientes de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado y actualmente se considera el método estándar no invasivo para la evaluación de la rigidez hepática y la cuantificación de la esteatosis hepática. Se ha demostrado una buena correlación de MRH con biopsia hepática en la identificación de fibrosis hepática significativa ($F \geq 2$) y cirrosis (F4). El área bajo la curva ROC para la identificación de fibrosis significativa en pacientes con hepatitis B (valores de corte de 5.2 a 8.0 kPa) oscila entre 0.86 y 0.97, con una sensibilidad de 70 a 94% y una especificidad de 38 a 99%. El área bajo la curva ROC para la identificación de fibrosis significativa en pacientes con hepatitis C (valores de corte de 5.2 a 9.5 kPa) oscila entre 0.73 y 0.91, con una sensibilidad de 56 a 97% y una especificidad de 32 a 91%, con un valor predictivo negativo de 96% y un valor predictivo positivo de 74%.^{20,21} Algunos estudios han evaluado la utilidad de la ET para monitorear la respuesta terapéutica (reversión de la cirrosis); sin embargo, los resultados son heterogéneos.²² Respecto al VHB, la actividad de la enfermedad es una preocupación principal porque la inflamación y los niveles elevados de alanina aminotransferasa se correlacionan con la sobrestimación de rigidez hepática. Se recomienda realizar ET al menos cuatro meses después de la normalización de la alanina aminotransferasa con el fin de reducir el número de resultados falsos positivos. Las pruebas no invasivas y la MRH por ET no han demostrado ser precisas para detectar la regresión de la fibrosis después de lograr una respuesta viral sostenida en los pacientes con VHC; los puntos de corte de MRH utilizados en pacientes con VHC no tratados no deberían ser utilizados para clasificar la fibrosis hepática después de lograr una respuesta viral sostenida.³

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La esteatosis hepática se puede definir como una infiltración $\geq 5\%$ de hepatocitos por grasa. La disfunción metabólica hepática crónica a consecuencia de la es-

teatosis condiciona el desarrollo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. En los pacientes con EHGNA la ET es un método no invasivo de alta precisión para la exclusión de fibrosis avanzada y moderadamente preciso para excluir la presencia de fibrosis significativa. Varios estudios han examinado la utilidad de la MRH, en comparación con la biopsia hepática, para identificar la fibrosis significativa en los pacientes con EHGNA. Los valores de corte de la MRH para $F \geq 2$ oscilan entre 6.2 y 11 kPa (sensibilidad de 62 a 90% y especificidad de 74 a 100%), para $F \geq 3$ entre 8 y 12 kPa (sensibilidad de 84 a 100% y especificidad de 83 a 97%) y para $F4$ entre 9.5 y 20 kPa (sensibilidad de 90 a 100% y especificidad de 76 a 98%). Se ha propuesto que la medición con sonda XL podría infraestimar entre 1.5 y 3 kPa la MRH; sin embargo, existe la necesidad de realizar más estudios al respecto. La determinación del nivel de esteatosis hepática es de suma importancia para la evaluación y el pronóstico de los pacientes en protocolo de trasplante hepático, debido a que un órgano con más de 30% de infiltración grasa no se considera apto para donación de trasplante hepático.^{23,24} Se han propuesto diferentes valores de corte del PAC para clasificar la infiltración grasa de los hepatocitos: S0: ausencia de esteatosis; S1: $\geq 10\%$ de hepatocitos infiltrados con valores de corte del PAC entre 214 y 289 dB/m (sensibilidad de 64 a 91% y especificidad de 64 a 94%); S2: $\geq 33\%$ de hepatocitos infiltrados por grasa, con valores de corte del PAC entre 255 y 311 dB/m (sensibilidad de 57 a 96% y especificidad de 62 a 94%); y S3: $\geq 66\%$ de hepatocitos infiltrados, con valores de corte del PAC entre 281 y 310 dB/m (sensibilidad de 64 a 100% y especificidad de 53 a 92%). Las áreas bajo la curva ROC acumulativas de PAC fueron 0.79 (intervalo de confianza [IC] 95% de 0.75 a 0.84), 0.84 (intervalo de confianza 95% de 0.80 a 0.88) y 0.84 (IC 95% de 0.80 a 0.88).²⁵ En los estudios recientes se ha demostrado una asociación entre la EHGNA sin cirrosis y el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.²⁶ La presencia de diabetes mellitus tipo 2, SMet y edad > 50 años son factores de riesgo para esteatohepatitis no alcohólica. Actualmente se propone realizar el cribado sistemático, de acuerdo con las pautas de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, mediante biomarcadores serológicos en el contexto de la atención primaria y ET en la atención terciaria de este grupo de pacientes. Debido a que la única opción de tratamiento para la EHGNA incluye cambios en el estilo de vida y el tratamiento de los componentes individuales del SMet, hay que preguntarse si el monitoreo de los cambios en los valores del PAC y la MRH se podría usar para evaluar el tratamiento de los componentes individuales de SMet y el efecto del tratamiento en la EHGNA. Teniendo en cuenta la hipertensión portal, la ET puede ser potencialmente útil en la identificación de los pacientes con riesgo de desarrollar varices, como lo han demostrado varios estudios.¹⁹

En conclusión, el PAC es una técnica prometedora para la detección rápida y estandarizada de esteatosis. Sin embargo, dada su disponibilidad limitada y la

falta de estudios en comparación con la ecografía, aún no se puede recomendar como técnica de primera línea. Aunque no existen puntos de corte consensuados, los valores mayores de 275 dB/m se podrían utilizar para diagnosticar esteatosis, con una sensibilidad mayor de 90%. No se recomienda el uso de puntuaciones no invasivas para el diagnóstico de esteatosis en la práctica clínica.³

Enfermedades colestásicas hepáticas

En los pacientes con colangitis biliar primaria los marcadores séricos de fibrosis y las puntuaciones no invasivas (combinación de variables clínicas y de laboratorio) no se recomiendan para la estadificación de la fibrosis en la práctica clínica. En el caso de colangitis biliar primaria, la MRH por ET se ha considerado el mejor marcador subrogado para descartar fibrosis grave con enfermedad hepática crónica avanzada, y se recomienda su utilización con un punto de corte ≥ 10 kPa. En los pacientes con colangitis esclerosante primaria el punto de corte de la MRH ≥ 9.5 kPa es útil para respaldar el diagnóstico de fibrosis avanzada en los que tienen una compensación con bilirrubina normal y sin estenosis de alto grado.³

Hepatitis autoinmunitaria

La MRH determinada por ET puede ser de utilidad en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria en tratamiento para monitorear el curso de la enfermedad en conjunto con la determinación de transaminasas séricas e inmunoglobulina G, así como para la estadificación de fibrosis hepática después de al menos seis meses de terapia inmunosupresora.²⁷

Hipertensión portal clínicamente significativa

Numerosos estudios han destacado la utilidad potencial de las mediciones de la rigidez del bazo en la predicción de varices esofágicas y la evaluación del nivel de hipertensión portal en la cirrosis hepática. Se ha demostrado que un punto de corte de la MRH por ET > 20 a 25 kPa es de utilidad para diagnosticar hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Se ha recomendado utilizar otros parámetros, como el recuento de plaquetas, el volumen esplénico y la rigidez del bazo, como pruebas no invasivas adicionales para mejorar aún más la estratificación de riesgo de este tipo de hipertensión.³ En los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada por hepatitis viral no tratada, coinfección por VIH-VHC, consumo de alcohol,

EHGNA, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria el hallazgo de MRH por ET < 20 kPa y un recuento de plaquetas > 150 G/L (consenso de Baveno VI) es una herramienta validada para descartar varices de alto riesgo y evitar la necesidad de realizar un cribado endoscópico. Actualmente se recomienda utilizar estos criterios siempre que se disponga de ET.

CONTRAINDICACIONES DE LA ELASTOGRAFÍA

En realidad hay pocas contraindicaciones para la realización de los estudios mencionados. La resonancia magnética está contraindicada en los pacientes con claustrofobia y portadores de marcapasos, implantes metálicos o material metálico ferromagnético. El ARFI y la elastografía de transición prácticamente no tienen contraindicaciones.

REFERENCIAS

1. **Bang KB, Cho YK:** Comorbidities and metabolic derangement of NAFLD. *J Lifestyle Med* 2015;5:7–13
2. **Byrne CD, Targher G:** NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47–S64.
3. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis—2021 update. *J Hepatol* 2021;75(3):659–689.
4. **Castera L, Forns X, Alberti A:** Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
5. **Afdhal NH:** Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:605–607.
6. **Gennisson JL, Deffieux T, Fink M et al.:** Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:487–495.
7. **Millonig G, Friedrich S, Adolf S et al.:** Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206–210.
8. **Millonig G, Reimann FM, Friedrich S et al.:** Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718–1723.
9. **Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R et al.:** Food intake increases liver stiffness measurements and hampers reliable values in patients with chronic hepatitis B and healthy controls: the PROLIFICA experience in The Gambia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:188–196.
10. **Sasso M, Miette V, Sandrin L et al.:** The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using FibroScan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:13–20.
11. **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;97:2614–2618.
12. **De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J et al.:** Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010;30:1043–1048.
13. **Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK:** Ultrasound elastogra-

- phy: review of techniques and clinical applications. *Theranostics* 2017;7(5):1303–1329.
14. **Goertz RS, Gaßmann L, Strobel D, Wildner D, Schellhaas B et al.:** Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in autoimmune and cholestatic liver diseases. *Ann Hepatol* 2019;18(1):23–29.
 15. **Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL:** Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: current evidence and practice. *World J Gastroenterol* 2019;25(11):1307–1326.
 16. **Frulio N, Trillaud H, Pérez P, Asselineau J, Vandenhende M et al.:** Acoustic radiation force impulse (ARFI) and transient elastography (TE) for evaluation of liver fibrosis in HIV–HCV co–infected patients. *BMC Infect Dis* 2014;14:405.
 17. **Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi MR:** ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease—a review. *Insights Imaging* 2016;7(5):735–746.
 18. **Srinivasa BA, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH et al.:** Elastography in chronic liver disease: modalities, techniques, limitations, and future directions. *RadioGraphics* 2016;36(7):1987–2006.
 19. **Kim DW, Kim SY, Yoon HM et al.:** Comparison of technical failure of MR elastography for measuring liver stiffness between gradient–recalled echo and spin–echo echo–planar imaging: a systematic review and meta–analysis. *J Magn Reson Imaging* 2020;51(4):1086–1102.
 20. **Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T et al.:** Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci* 2012;11(4):291–297.
 21. **Friedrich RM, Ong MF, Martens S et al.:** Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta–analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–974.
 22. **D’Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M et al.:** The diagnostic accuracy of FibroScan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013;59:251–256.
 23. **Suzuki K, Yoneda M, Imajo K et al.:** Transient elastography for monitoring the fibrosis of non–alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res* 2013;43:979–983.
 24. **Wang Y, Fan Q, Wang T et al.:** Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta–analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:17654–17663.
 25. **Lupsor PM, Feier D, Ștefănescu H et al.:** Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non–invasive assessment of liver steatosis: a prospective study. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:35–42.
 26. **Alexander J, Torbenson M, Wu TT et al.:** Non–alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non–cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:848–854.
 27. **Sheptulina A, Shirokova E, Nekrasova T et al.:** Platelet count to spleen diameter ratio non–invasively identifies severe fibrosis and cirrhosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1956–1962.

Hígado graso metabólico: nuevos conceptos y estrategias integrales de diagnóstico y tratamiento

Graciela Elia Castro Narro, Juanita del Socorro Pérez Escobar

INTRODUCCIÓN

El hígado graso metabólico (MAFLD, por sus siglas en inglés) se ha convertido en el trastorno hepático crónico más común (con una prevalencia global de alrededor de 25% de la población adulta) y se reconoce que tiene una estrecha asociación bidireccional con los componentes del síndrome metabólico.¹ Aunque menos de 10% de las personas con MAFLD desarrollan complicaciones relacionadas con el hígado, un desafío clave es identificar a las que están en mayor riesgo entre las muchas personas afectadas por MAFLD. Debido a su alta prevalencia, el MAFLD es ahora la causa de mortalidad relacionada con el hígado que aumenta con mayor rapidez en todo el mundo² y está emergiendo como una causa importante de enfermedad hepática en etapa terminal,³ cáncer de hígado primario y trasplante de hígado con una carga económica sustancial en el área de salud.

Los pacientes pueden tener más de una etiología que afecte al hígado al mismo tiempo, pero la definición actual de hígado graso requiere que se excluyan otras causas de enfermedad hepática. Por lo tanto, no se reconoce el efecto sinérgico descrito de múltiples etiologías sobre la progresión de la enfermedad, se excluye a un gran número de pacientes de los estudios clínicos en este campo, incluidos los ensayos terapéuticos, y es posible que no se reconozca o aborde el riesgo metabólico de los pacientes. Reconociendo esta estrecha asociación con el riesgo metabólico, un consenso internacional propuso el término hígado graso metabólico (antes enfermedad de hígado graso no alcohólico) como la presencia de esteatosis hepática más uno de los siguientes factores: sobrepeso/obesidad, diabe-

tes mellitus tipo 2 o evidencia de dos o más características de disfunción metabólica.

Si bien esto refleja la carga de la enfermedad en el mundo real, al seleccionar a los pacientes con factores metabólicos, que también son factores de riesgo para la progresión de la enfermedad hepática, la nueva definición identifica a los pacientes con peor pronóstico, en comparación con los pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD).⁴

Por lo tanto, un cambio en la definición tendrá implicaciones en el diseño de ensayos clínicos y el descubrimiento de biomarcadores, además de que puede afectar las decisiones acerca del tratamiento de las comorbilidades.^{4,5}

PREVALENCIA

La prevalencia del MAFLD es variable, debido a la diversidad étnica y a los diferentes métodos de diagnóstico utilizados. Se estima que hasta un tercio de la población mundial puede estar afectada (entre 17 y 46%) y mostrar algunas diferencias, dependiendo de variables como el método de diagnóstico que se utilice, la edad, el sexo y el origen étnico del grupo estudiado.

En un estudio mexicano de 505 adultos jóvenes al menos 57% tenían un factor de riesgo de MAFLD; 171 de estos pacientes en riesgo fueron evaluados por fibrosis. En 106 pacientes que fueron sometidos a una elastografía transitoria se encontró rigidez hepática anormal en 54% y de 65 pacientes con obesidad que fueron sometidos a biopsia hepática 90.8% tenían MAFLD y fibrosis hepática.⁶

Un estudio reciente de la población mexicana que incluyó a 3 357 pacientes determinó que casi la mitad de la población tiene MAFLD (49.6%), lo que representa un resultado alarmante y a su vez es un desafío presente y futuro que se presenta con frecuencia en la práctica clínica.⁷

FACTORES DE RIESGO E HISTORIA NATURAL

Existe una estrecha asociación con la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad central, la dislipidemia y el síndrome metabólico, cada uno con una prevalencia respectiva de 23, 51, 69 y 43% de MAFLD.⁴ El factor predictor más importante de resultados adversos en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) es la presencia de fibrosis, en lugar de las características histológicas de la NASH;^{8,9} la mortalidad aumenta exponencialmente con el aumento del estadio de la fibrosis.¹⁰

La causa más común de muerte en los pacientes con MAFLD es la enfermedad cardiovascular (40%).⁴ Sin embargo, el número total de pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal causada por MAFLD está aumentando rápidamente y se convertirá en la principal causa de trasplante hepático en el mundo.¹¹

MODIFICADORES GENÉTICOS

Numerosos genes han sido implicados en el desarrollo y la progresión del MAFLD, como el polimorfismo de un solo nucleótido, que causa una sustitución de isoleucina por metionina en la posición 148 del dominio de fosfolipasa, similar a la patatina que contiene tres (PNPLA3) y está más sólidamente validado para estar asociado a MAFLD. Esta variante genética se relaciona con un mayor contenido de lípidos hepáticos, una mayor actividad de la NASH y un mayor riesgo de fibrosis hepática y desarrollo de carcinoma hepatocelular. Otras variantes genéticas ampliamente investigadas incluyen el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2) rs58542926 C > T, el dominio de O-aciltransferasa unido a la membrana que contiene siete (MBOAT7) rs641738 C > T y el regulador de glucocinasa (GCKR) P446L.¹²

PATOGÉNESIS

Los grandes avances en la comprensión de la patogenia han revelado la complejidad de la enfermedad. La hipótesis de “dos impactos” ahora ha sido reemplazada por un modelo de “choques múltiples” que incorpora múltiples procesos entrelazados, incluida la lipotoxicidad, la activación inmunitaria innata y el microbioma en un contexto de factores genéticos y ambientales¹⁰ (figura 3–1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MAFLD consiste en identificar la esteatosis en ausencia de una causa secundaria (p. ej., consumo de alcohol y fármacos esteatogénicos), seguido de una estratificación de riesgo por la presencia de NASH y fibrosis significativa.¹³

La prueba más utilizada es el ultrasonido abdominal, en el cual la esteatosis hepática se caracteriza por una ecotextura hepática brillante y una vasculatura borrosa;¹⁴ su sensibilidad es baja cuando la esteatosis es leve (< 30%). Las medicio-

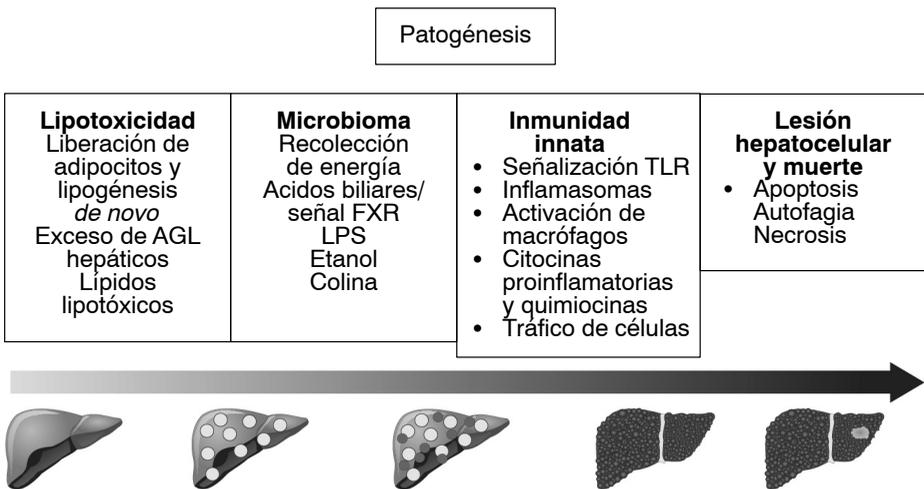


Figura 3–1. Patogénesis del hígado graso metabólico. AGL: ácidos grasos libres; FXR: receptor X farnesoide; LPS: lipopolisacáridos; TLR: receptor tipo *toll*.

nes de la esteatosis hepática basadas en la resonancia magnética pueden detectar sólo 5% de grasa y son sensibles a los cambios dinámicos, pero se usan con más frecuencia en el entorno de la investigación y en los ensayos clínicos.¹⁵

Se han desarrollado múltiples pruebas serológicas para la estadificación de la fibrosis, como los parámetros clínicos y bioquímicos simples, que no suponen ningún costo adicional para las investigaciones hematológicas y bioquímicas de rutina, y que se pueden calcular fácilmente utilizando herramientas en línea (p. ej., NAFLD Fibrosis Score [NFS], BARD, FIB-4), así como pruebas comerciales de mayor costo (p. ej., puntuación de fibrosis hepática mejorada [prueba ELF], FibroTest, FibroMeter NAFLD).

Por lo tanto, una estrategia común consiste en usar marcadores serológicos simples para descartar una fibrosis significativa, momento en el cual se puede realizar una evaluación más detallada mediante herramientas adicionales de estratificación de riesgo, como la elastografía transitoria¹⁶ (figura 3–2).

No existe una prueba no invasiva validada para la NASH, por lo que la biopsia hepática sigue siendo una herramienta valiosa en el diagnóstico de la NASH y la fibrosis en los pacientes seleccionados cuidadosamente.¹⁷

TRATAMIENTO

La evaluación y el control de la presión arterial, los lípidos, el peso, el tabaquismo y el control de la diabetes son la piedra angular del control del MAFLD.

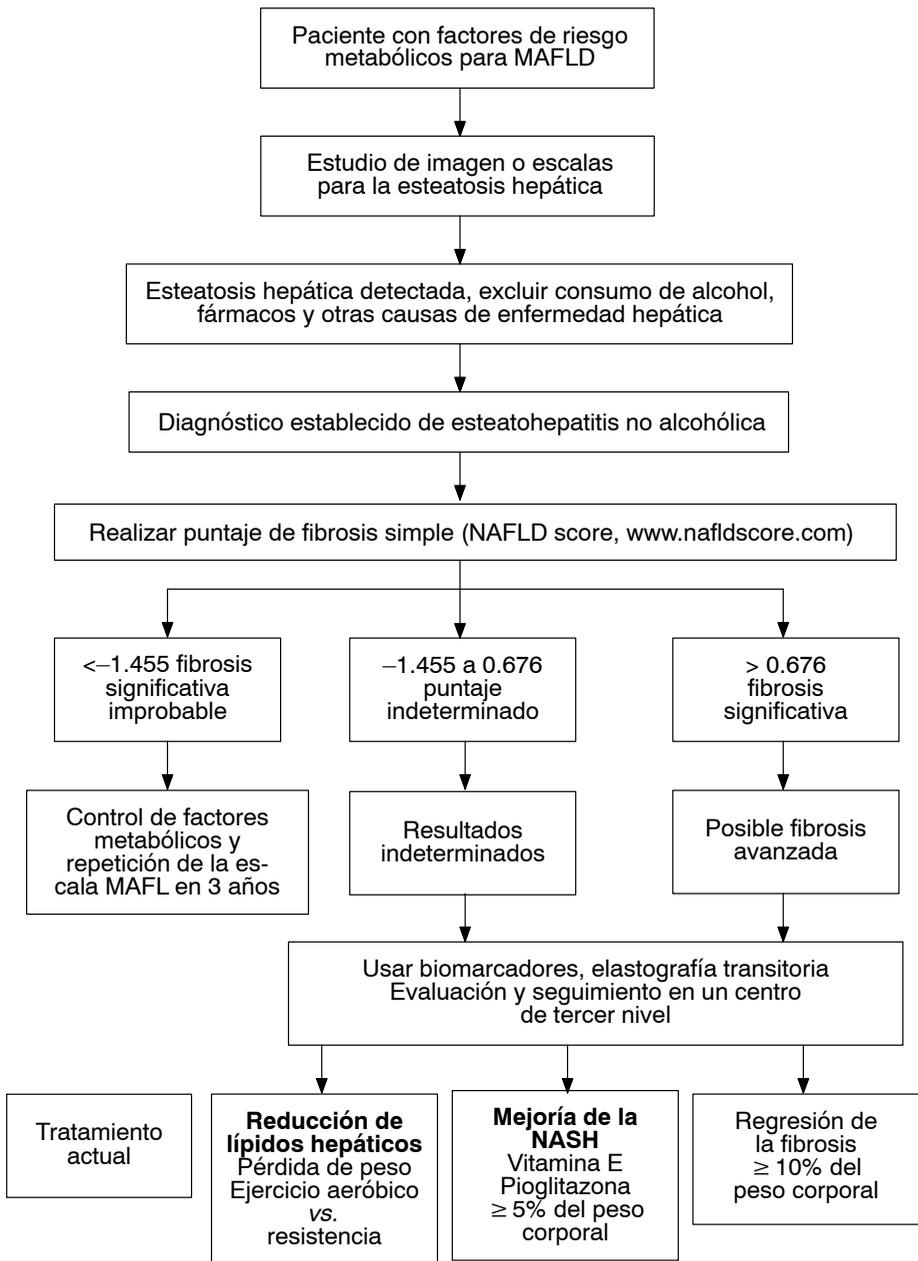


Figura 3–2. Algoritmo del abordaje del hígado graso metabólico (MAFLD). NAFLD: enfermedad de hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

Hay buenas evidencias de que la pérdida de peso no sólo reduce el contenido de grasa en el hígado, sino que la resolución histológica de la NASH puede ocurrir con una pérdida de peso tan pequeña como 5%, y casi la mitad de los pacientes con una pérdida de peso de 10% tendrán una regresión de la fibrosis.¹⁸

La cantidad y la calidad de la dieta y el tipo de nutrientes ingeridos también han demostrado una influencia en el desarrollo de NASH y en la cantidad de grasa intrahepática. La presencia de NASH se relaciona con el consumo de dietas hipercalóricas y con un alto contenido de ácidos grasos saturados y ácidos grasos poliinsaturados.

Se han propuesto y estudiado diversos tipos de dieta para el tratamiento del MAFLD, y se ha observado que el común denominador es la reducción calórica. Algunos estudios y guías de práctica clínica recomiendan una reducción de 25% de la energía habitual que consume una persona. La distribución de macronutrientes también es importante, por lo que una dieta baja en hidratos de carbono (de 50 a 60%) puede ser benéfica si el paciente tiene datos de resistencia a la insulina o diabetes, así como una dieta baja en grasas (de 20 a 25%) es beneficiosa si el paciente tiene dislipidemia.

Tanto el ejercicio aeróbico moderado como el ejercicio intenso constante durante un periodo mínimo de 6 a 12 meses son estrategias efectivas para reducir el contenido intrahepático de triglicéridos y la cantidad de grasa abdominal, con la consecuente mejora de la presión arterial.

Las recomendaciones actuales incluyen entre 150 y 200 min de ejercicio aeróbico o anaeróbico a la semana, menos que lo indicado para el tratamiento de la obesidad. Dicha cantidad es suficiente para reducir la esteatosis, aunque no se han apreciado modificaciones en la fibrosis. El ejercicio se debe realizar a la par de otras intervenciones en el estilo de vida. El ejercicio en esa misma cantidad, pero sobre todo de tipo aeróbico, disminuye la resistencia a la insulina.

Actualmente no existe una terapia aprobada para la NASH. El ácido ursodesoxicólico, los ácidos grasos omega-3 y la metformina no han mostrado un beneficio histológico.¹⁸ Los beneficios de la vitamina E para la NASH se han demostrado en varios ensayos controlados aleatorizados, para reducir la esteatosis y mejorar la histología del MAFLD en los pacientes sin diabetes mellitus ni cirrosis.^{19,20} Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona, podrían prevenir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Múltiples ensayos en pacientes con y sin diabetes mellitus han demostrado que la pioglitazona mejora la actividad de la NASH, con una mejoría en la fibrosis en los ensayos de fase 2b.²¹

Los tratamientos prometedores que actualmente se encuentran en ensayos de fase 3 incluyen ácido, cenicriviroc del ligando de quimiocinas con motivo de cisteína-cisteína, elafibranor y selonsertib.¹⁶

La cirugía bariátrica (metabólica) es una opción que debe ser considerada en los pacientes con obesidad con MAFLD que no responden al tratamiento clínico

y farmacológico, ya que está relacionada con la mejora de los resultados histológicos, incluida la fibrosis. Sin embargo, las recomendaciones deben ser sopesadas de acuerdo con el riesgo de complicaciones.

CONCLUSIONES

1. MAFLD se ha convertido en una de las principales causas de enfermedad hepática crónica.
2. El diagnóstico implica la identificación de la esteatosis hepática, seguida de la estratificación del riesgo de fibrosis significativa.
3. La modificación del riesgo cardiovascular y la pérdida de peso son los pilares del tratamiento.
4. Están surgiendo nuevas terapias que transformarán las opciones terapéuticas para los pacientes en la próxima década.

REFERENCIAS

1. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al.:** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11–20.
2. **Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ:** Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–133.
3. **Wong RJ, Cheung R, Ahmed A:** Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U. S. *Hepatology* 2014;59:2188–2195.
4. **Eslam M, Sanyal AJ, George J,** International Consensus Panel: MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999–2014.e1.
5. **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G et al.:** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202–209.
6. **Sepúlveda VM, Román S, Rivera II, Ojeda GC, González AK et al.:** High prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and abnormal liver stiffness in a young and obese Mexican population. *PLoS One* 2019;14(1):e0208926.
7. **Ruiz MJ, Olivas MA, Chávez GLC et al.:** Prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in Mexico and development of a screening tool: the MAFLD-S score. *Gastro Hep Advances* 2022(3):352–335.
8. **Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al.:** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84.
9. **Ekstedt M, Hagstr MH, Nasr P et al.:** Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–

- 1554.
10. **Angulo P, Kleiner DE, Dam LS et al.:** Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–397.e10.
 11. **Dulai PS, Singh S, Patel J et al.:** Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557–1565.
 12. **James M, Pinelopi M:** Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med* 2018;18(3):245–250.
 13. **Chen YY, Yeh MM:** Non-alcoholic fatty liver disease: a review with clinical and pathological correlation. *J Formos Med Assoc* 2021;120(1):68–77.
 14. **Sinn DH, Kang D, Chang Y et al.:** Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* 2017;66:323–329.
 15. **Bril F, Ortiz LC, Lomonaco R et al.:** Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015;35:2139–2146.
 16. **Castera L:** Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2015;35:291–303.
 17. **Powell E, Wong VW, Rinella M:** Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397(10290):2212–2224.
 18. **Vilar GE, Martínez PY, Calzadilla BL et al.:** Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378.
 19. **Friedman SL, Neuschwander TBA, Rinella M, Sanyal AJ:** Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018;24:908–922.
 20. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al.:** Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
 21. **Belfort R, Harrison SA, Brown K et al.:** A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–2307.

Daño hepático inducido por fármacos

José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Lissa María Cruz Rodríguez

PUNTOS CLAVE

1. El daño hepático inducido por fármacos (DILI) de tipo idiosincrásico afecta a los individuos susceptibles con reacciones no dependientes de la dosis y con diversidad en la latencia, la presentación y la evolución.
2. Una de las principales causas de DILI es el uso de antibióticos, como isoniazida, amoxicilina-ácido clavulánico y nitrofurantoína, además de fármacos antituberculosos.
3. Las mujeres tienen un mayor riesgo de DILI asociado a la minociclina, la metildopa, la nitrofurantoína y el diclofenaco.
4. Es de vital importancia reconocer el valor del factor R para establecer el tipo de daño y la determinación de la causalidad por el método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM: *Roussel Uclaf causality assessment method*) en casos de sospecha de DILI.
5. Ante la sospecha de DILI la piedra angular del tratamiento es el retiro del fármaco de la manera más temprana posible para prevenir el daño irreversible y la progresión a falla hepática aguda.

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos es una de las patologías más desafiantes que puede enfrentar un gastroenterólogo, debido a la amplia gama de presentación

Cuadro 4–1. Clasificación y fenotipos de daño hepático inducido por fármacos¹

Fenotipo	Definición de caso	Ejemplos
DILI intrínseco (directo)	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de afectar a todos los individuos en grados variables Dependiente de la dosis Latencia corta Tasa de ocurrencia alta Predecible 	<ul style="list-style-type: none"> Acetaminofén Aspirina® Quimioterapia Amiodarona Metotrexato IV
DILI idiosincrásico	<ul style="list-style-type: none"> Afecta rara vez sólo a los individuos susceptibles Menos dependiente de la dosis Latencia variable Tasa de ocurrencia baja No predecible 	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazida Amoxicilina Clavulanato Macrólidos Fluoroquinolonas Estatinas
DILI crónico	<ul style="list-style-type: none"> Falla en la normalización de las enzimas hepáticas o bilirrubinas al nivel basal antes del DILI durante el primer año 	

DILI: daño hepático inducido por fármacos; IV: vía intravenosa.

clínica y la falta de métodos de diagnóstico precisos, lo cual hace que su diagnóstico y su tratamiento sean difíciles.¹ Existen pocos datos acerca de la incidencia de DILI, y su frecuencia puede ser más alta que la estimada en diversos estudios, debido al infradiagnóstico y a la falta de reporte por parte de los médicos; la mayoría se atribuyen a los antibióticos, seguidos de los productos herbales y los suplementos alimenticios.^{2,3} En la definición de la enfermedad existen diversos fenotipos que permiten definir los casos de lesión hepática según el patrón de afectación (cuadro 4–1).

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS

Algunos factores de riesgo que pueden predisponer a un individuo a presentar DILI idiosincrásico pueden ser propios del huésped, ambientales o relacionados con el fármaco. El riesgo se eleva conforme aumenta la edad, atribuyéndose una mayor puntuación en los modelos de causalidad cuando la edad es mayor de 55 años, con teorías propuestas de depuración de fármacos alterada por la edad y reacciones adversas dependientes de la dosis. Otros factores de riesgo, como el síndrome metabólico y la obesidad, también han demostrado aumento del riesgo de DILI con el uso de tamoxifeno y metotrexato.⁴

Las mujeres parecen tener un mayor riesgo de lesión hepática por medicamentos, como minociclina, metildopa, nitrofurantoína y diclofenaco, los cuales pro-

ducen una hepatitis crónica que simula una hepatitis autoinmunitaria.⁵ La relación del embarazo y el DILI en la mayor parte de los casos es de tipo idiosincrásico; se han reportado causas con fármacos como la alfametildopa y el propiltiouracilo. En el caso de la tetraciclina se ha reportado esteatosis microvesicular en el embarazo.⁴

Otro factor de riesgo es el metabolismo hepático por su formación de metabolitos reactivos tóxicos, en el cual se ha demostrado que los fármacos con un metabolismo hepático $\geq 50\%$ puede causar con mayor frecuencia una elevación tres veces el límite superior normal de alanino aminotransferasa.⁶ Algunos fármacos inductores del citocromo son la rifampicina, la fenitoína, la isoniazida y el etanol.⁷ El consumo de alcohol es un criterio de riesgo en los instrumentos de valoración de causalidad; sin embargo, se requieren más estudios para determinar una asociación entre el consumo de alcohol y el DILI idiosincrásico.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen un mayor riesgo de presentar DILI con complicaciones y desenlaces adversos. Los sujetos con niveles basales altos de aminotransferasas tienen un riesgo elevado de hepatotoxicidad por estatinas, a pesar de que otros estudios han confirmado que son seguras en la enfermedad hepática crónica. Existe una base genética fuerte para el DILI idiosincrásico, en el cual se ha visto una asociación entre los haplotipos de antígeno leucocitario humano (HLA) específico, como el *HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602*, del cual son portadores hasta 57% de los pacientes con DILI inducido por amoxicilina-clavulanato.^{8,9}

El uso de fármacos antituberculosos es una causa común de DILI, por lo que resulta necesario su reconocimiento y el retiro temprano del medicamento. Son causas comunes la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida, las cuales se recomienda suspender si hay una elevación entre tres y cinco veces el valor normal de la aspartato aminotransferasa o la alanina aminotransferasa, aun sin síntomas, y continuar el etambutol con otro agente de segunda línea no hepatotóxico. Los factores de riesgo para DILI por fármacos antituberculosos son el consumo crónico de alcohol, la infección por hepatitis C y B, el VIH, el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos y las elevaciones basales de transaminasas.⁴

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

EL DILI es un proceso que implica el daño directo por fármaco y la subsecuente activación de las cascadas inflamatorias, además de una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales que propician el desarrollo de lesión celular. Los pasos iniciales son desencadenados por metabolitos hepatotóxicos del fármaco que llevan a estrés celular con depleción de glutatión, activación de las

cinasas y estrés de los retículos endoplásmico y mitocondrial con liberación de especies reactivas de oxígeno.¹⁰

En el caso del DILI intrínseco puede ocurrir una respuesta letal con necrosis y apoptosis, y en el DILI idiosincrásico se puede presentar una respuesta subletal a la que se agrega una respuesta inmunitaria adaptativa; por su unión a los metabolitos participan también los HLA, que luego son presentados a las células T y reconocidos como antígenos que se ubican en las células presentadoras para dar lugar a la formación de anticuerpos contra ellas mismas u otras estructuras celulares.^{10,11}

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

El diagnóstico de DILI sigue siendo por exclusión, y se debe guiar tomando en cuenta la historia de la administración del fármaco, las características clínicas, los cambios en las pruebas de función hepática y la respuesta al reto farmacológico. Este último consiste en retirar el agente causal, tras lo cual se resuelven 80% de los casos; la reexposición al mismo fármaco puede provocar la recurrencia de DILI con un reto positivo hasta en 11 a 51% de los casos.¹²

Para establecer el diagnóstico hay que excluir otras causas de daño hepático, entre las cuales se deben solicitar serologías para virus hepatótrofos, anticuerpos de enfermedades autoinmunitarias del hígado y estudios de imagen para descartar enfermedad por hígado graso y enfermedades del tracto biliar. Otras patologías de exclusión incluyen hepatopatía isquémica, enfermedad de Wilson, hemocromatosis y deficiencia de α 1-antitripsina.¹⁰

El tiempo que transcurre entre el inicio del medicamento o producto herbal y el desarrollo de DILI se define como latencia, la cual puede ir de días a tres meses después de la administración; en algunos casos pueden ser años, como con la minociclina, la nitrofurantoína, las estatinas y la amiodarona; en el caso de DILI crónico ocurre lesión hepática persistente de más de 12 meses de evolución.¹³ Hay que investigar acerca del consumo de productos de herbolaria; para ello se cuenta con el uso de herramientas como la plataforma en línea LiverTox[®], que brinda información detallada y actualizada de más de 600 agentes.

La biopsia hepática se considera para descartar otros diagnósticos, cuando no hay respuesta tras la suspensión del fármaco o hierba, y para diferenciar la hepatitis autoinmunitaria del DILI, considerando que existen casos en los que puede coexistir este fenotipo combinado. Con los hallazgos histopatológicos también se pueden definir diversos fenotipos de DILI (cuadro 4–2).⁴ Un estudio reciente del valor de la biopsia hepática en el DILI demostró que los cambios histológicos ayudan a esclarecer el diagnóstico, evidenciándose una mayor utilidad en los ca-

Cuadro 4–2. Histología en la causalidad del daño hepático inducido por fármacos

Fenotipo	Claves histológicas	Fármacos
Hígado graso agudo con acidosis láctica	Esteatosis hepática macrovesicular	Didanosina, fialuridina, valproato
Necrosis hepática aguda	Colapso y necrosis del parénquima hepático	Isoniazida, niacina
Hepatitis similar autoinmunitaria	Células plasmáticas y hepatitis de interfase	Nitrofurantoína, minociclina
Colestasis blanda	Balonización de hepatocitos con mínima inflamación	Esteroides anabólicos
Hepatitis colestásica	Balonización de hepatocitos con inflamación	Fenitoína, amoxicilina-clavulanato
Fibrosis/cirrosis	Colagenización hepática con mínima inflamación	Metotrexato, amiodarona
Hepatitis inmunoalérgica	Infiltrado eosinofílico	Trimetoprim-sulfametoxazol
Regeneración nodular	Nódulos hepáticos microscópicos o macroscópicos	Azatioprina, oxaliplatino
Hígado graso no alcohólico	Macroesteatosis y microesteatosis, balonización de hepatocitos e inflamación periportal	Tamoxifeno
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Inflamación con obliteración de las venas centrales	Busulfán
Síndrome de conductos biliares evanescentes	Escasez de conductos biliares interlobulares	Sulfonamidas, betalactámicos

sos de DILI colestásicos y en los casos posibles y probables, guiando las probabilidades diagnósticas.¹⁴

El abordaje se debe realizar de acuerdo con el patrón de daño hepático en el momento de la presentación, definiendo el valor de *R*, el cual se calcula con la relación de la alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina (figura 4–1). Esto permite enfocarse en diagnósticos diferenciales y organizar la forma de evaluación, aunque algunos fármacos pueden tener diferentes perfiles.

El grado de elevación de las enzimas hepáticas aisladas no refleja la gravedad del daño, ya que no puede predecir con certeza los desenlaces clínicos específicos; en este contexto, para el diagnóstico se establecen valores de elevación (figura 4–2) que constituyen la ley de Hy, la cual anticipa 10% de riesgo de mortalidad o trasplante hepático.¹⁵

Para la evaluación de la causalidad el método de Roussel Uclaf es el modelo más aceptado. Según la puntuación, el DILI se clasifica en excluido (≤ 0 puntos), poco probable (1 o 2 puntos), posible (de 3 a 5 puntos), probable (de 6 a 8 puntos) y altamente probable (≥ 9 puntos). Este sistema divide el daño de acuerdo con el valor de *R*, y los puntos se asignan con base en el tiempo de exposición,

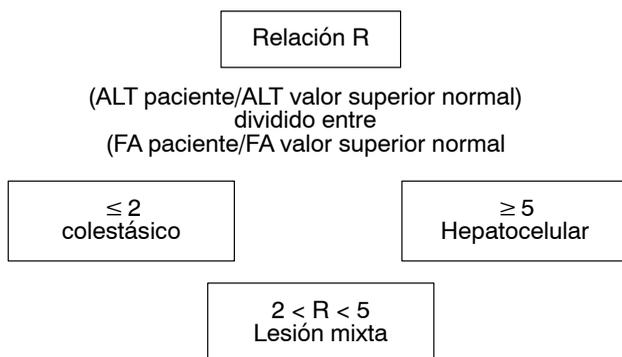


Figura 4–1. Cálculo del factor R para determinar el patrón de daño hepático inducido por fármacos. ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

la resolución, los factores de riesgo para DILI, los medicamentos, los diagnósticos diferenciales y la reintroducción del fármaco. En caso de sospecha de más de un fármaco se debe aplicar de forma individual para cada uno de ellos.^{1,15} De acuerdo con la mayoría de las publicaciones se ha sugerido que en el contexto de inicio del abordaje de un paciente con bioquímica hepática alterada y sospecha de DILI se siga un orden, como se ilustra en el algoritmo de la figura 4–3.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento consiste en retirar el medicamento lo más tem-

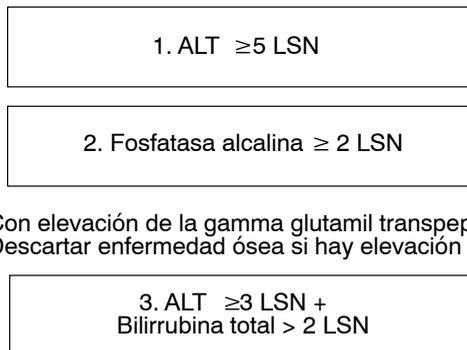


Figura 4–2. Criterios bioquímicos para el daño hepático inducido por fármacos. Ley de Hy. ALT: alanina aminotransferasa; LSN: límite superior al normal; FA: fosfatasa alcalina.

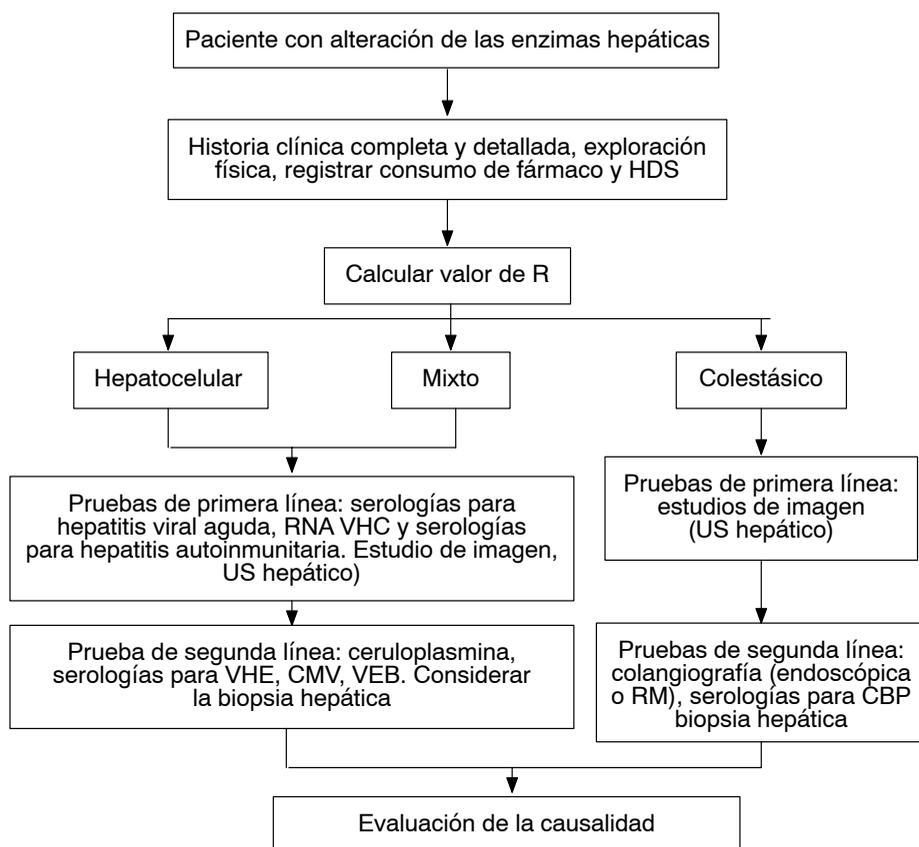


Figura 4–3. Abordaje de bioquímica hepática alterada y sospecha de daño hepático inducido por fármacos. HDS:; VHC: virus de la hepatitis C; US: ultrasonido; CMV: citomegalovirus; VHB: virus de la hepatitis B; VHE: virus de la hepatitis E; RM: resonancia magnética; CBP: cirrosis biliar primaria.

prano posible para prevenir el daño irreversible y la progresión a falla hepática aguda (FHA). Hasta el momento no existe un antídoto para la FHA por DILI idiosincrásico. El tiempo que transcurre entre el inicio del DILI y la normalización de las enzimas hepáticas y las bilirrubinas a los niveles basales previos se conoce como resolución o lavado.¹

La mayoría de los casos se recuperan de forma espontánea tras eliminar el agente agresor; la exposición continua puede inducir gravedad y cronicidad de la enfermedad.⁴

Cuando el prurito es el síntoma de presentación se pueden utilizar antihistamínicos. Algunos estudios han evaluado el tratamiento con ácido ursodesoxicólico;

sin embargo, su eficacia en el DILI agudo y crónico no está establecida, ya que no se cuenta con ensayos controlados; se ha descrito una mejoría de la química hepática en el contexto de DILI con colestasis.^{16,17}

La terapia con corticosteroides ha sido propuesta ante la presencia de FHA y DILI, pero existe muy poca evidencia que apoye su uso y no se han realizado estudios aleatorizados controlados.¹⁸ En algunos estudios se ha demostrado un beneficio en los casos de DILI grave al combinar ácido ursodesoxicólico y esteroides.¹⁹ La colestiramina, por su parte, ha sido útil en el DILI letal inducido por leflunomida o teriflunomida, que puede ser fatal;⁴ en monoterapia puede mejorar el prurito asociado a colestasis crónica, y en combinación con antihistamínicos, como la hidroxicina o la difenhidramina, se puede usar ante una reacción innoalérgica.²⁰

Por otra parte, la N-acetilcisteína intravenosa utilizada para la intoxicación por acetaminofén (DILI intrínseco) ha sido probada en estudios que han demostrado mejores sobrevida y tiempo libre de trasplante hepático, además de beneficios en la mejora en la supervivencia libre de trasplante en casos de daño hepático no inducido por acetaminofén.²¹

La S-adenosil metionina (SAME) es una sustancia endógena derivada de la metionina del hígado y precursora del glutatión, que es una molécula importante para la prevención del estrés oxidativo. La SAME es esencial como donante del grupo metilo para la transmetilación de los fosfolípidos y fundamental en la estructura y la función de las membranas celulares. La administración de SAME se ha evaluado en la prevención y el tratamiento de una variedad de lesiones hepáticas, como hepatitis crónica, hepatitis alcohólica y daño hepático relacionado con paracetamol. Teniendo en cuenta el hecho de que la SAME mejora la síntesis de glutatión hepatoprotector, se ha evaluado en la prevención y el tratamiento de del DILI inducido por quimioterapia.²²

Otros agentes, como la silimarina, han mostrado beneficios atribuidos a la capacidad para restituir la superóxido dismutasa.²³

La falla hepática aguda inducida por fármacos se aprecia en hasta 10% de los casos, lo cual representa una emergencia en hepatología; de estos casos 7.1% requieren trasplante hepático en siete días; la mayoría de los casos tienen su etiología en el paracetamol (40%).⁴ En caso de falla hepática los tratamientos comprenden el intercambio de plasma de gran volumen o el uso de dispositivos de soporte hepático, como el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (*molecular absorbent recirculating system*) con albúmina, que es efectivo como terapia puente para el trasplante hepático, aunque no han sido ampliamente aceptados porque carecen de beneficios con un impacto en la sobrevida.²⁴

Entre los tratamientos específicos para la FHA por DILI se considera el uso de caracol activado, la N-acetilcisteína y la metionina en las primeras dos horas tras la ingestión de paracetamol; también en casos de FHA no causada por parece-

tamol la N-acetilcisteína ha demostrado mejoría en la encefalopatía y en la supervivencia libre de trasplante cuando se administra en dosis de 150 mg/kg/h en una hora, de 12.5 mg/kg/h durante cuatro horas y de 6.25 mg/kg durante 6 h.⁴

PRONÓSTICO

La muerte por causa hepática en los pacientes con FHA luego de DILI ocurre sólo en una fracción de los casos y dentro de los primeros seis meses, teniendo en cuenta la ley de Hy, la cual establece que si el daño hepatocelular causa ictericia durante un estudio fase 3, por cada 10 pacientes con ictericia uno desarrollará FHA. De los primeros 300 casos de DILI estudiados 33% fueron hospitalizados, 15% fueron considerados graves y 6% fallecieron o recibieron trasplante, por lo que sólo una pequeña proporción presentaron FHA.^{1,17}

BIOMARCADORES NOVEDOSOS

Actualmente los esfuerzos se dirigen al desarrollo de biomarcadores hepáticos que cumplan con los estándares en cuanto a sensibilidad, especificidad y predictibilidad. El microRNA-122 (miR-122) es un miRNA específico de los hepatocitos que se eleva en el plasma pocas horas después de una sobredosis de acetaminofén. En conjunto con la proteína de alta movilidad del grupo 1 y la queratina-18 se ha logrado predecir de forma temprana el daño hepático subsecuente antes que la elevación de la alanina aminotransferasa.²⁵ También se ha estudiado el marcador MCSFR1, el cual ha mostrado elevación en el DILI inducido por acetaminofén.^{26,27}

CONCLUSIONES

El diagnóstico de DILI sigue siendo un reto para el gastroenterólogo, ya que obliga a descartar todas las causas de daño hepatocelular o colestásico. Los antibióticos y los fármacos antituberculosos son los grupos que con más frecuencia causan DILI. Es necesario tomar en cuenta los factores de riesgo expuestos para desarrollar DILI, con el fin de guiar la vigilancia. La falta de biomarcadores específicos dificulta el abordaje, pero ante la sospecha se debe suspender el fármaco y en caso de falla hepática aguda se debe guiar hacia el trasplante hepático. La reintroducción del medicamento se debe evitar en la medida de lo posible.

REFERENCIAS

1. **Chalasani N, Maddur H, Russo M et al.:** ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2021;116:878–898.
2. **Vega M, Verma M, Beswick D et al.:** The incidence of drug and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf* 2017;40:783–787.
3. **De Valle M, Av Klinteberg V, Alem N et al.:** Drug-induced liver injury in a Swedish university hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1187–1195.
4. **Harshad D, Guruprasad A, Sombat T et al.:** Drug-induced liver injury: Asia-Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int* 2021;15:258–282.
5. **Vuppalanchi R, Chalasani N:** Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49(1):306–317.
6. **Lammert C, Niklasson A, Bjornsson E et al.:** Oral medications with significant hepatic metabolism are at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51:615–620.
7. **Chalasani N, Bjornsson E:** Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010;138:2246–2259.
8. **Steele M, Burk R, Desprez R:** Toxic hepatitis with isoniazid and rifampicin. A meta-analysis. *Chest* 1991;99:465–471.
9. **Hautekeete M, Horsmans Y, van Waeyenberge C et al.:** HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:1181–1186.
10. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–1261.
11. **Au J, Navarro V, Rossi S:** Review article: drug-induced liver injury—its pathophysiology and evolving diagnostic tools. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:11–20.
12. **Christine H, Julie P, Vid S et al.:** Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology* 2017;66(2):646–654.
13. **Wang Q, Huang A, Wang JB et al.:** Chronic drug-induced liver injury: updates and future challenges. *Front Pharmacol* 2021;12:627133.
14. **Ahmad J, Huiman B, Maurizio B et al.:** Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2022;76:1070–1078.
15. **Aithal G, Watkins P, Andrade R et al.:** Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806–815.
16. **Zonghao Z, Lei B, Xiaolan Y et al.:** Acute vanishing bile duct syndrome after therapy with cephalosporin, metronidazole, and clotrimazole: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(36):e8009.
17. **Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky H et al.:** Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–1934.
18. **Shah RR, Morganroth J, Shah DR:** Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf* 2013;36:491–503.
19. **Alexander W, Alexander D, Kerstin H et al.:** Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011;84(1):54–59.
20. **Tani M, Hayashi Y, Okamoto S et al.:** Rapid improvement of icterus and pruritus by the oral administration of colestimide in two cases of drug-induced hepatitis. *Intern Med* 2001;40(11):1098–1103.

21. **Lee W, Hynan L, Rossaro L et al.:** Intravenous N–acetylcysteine improves transplant–free survival in early stage non–acetaminophen acute liver failure *Gastroenterology* 2009;137(3):856–864.e1
22. **Beniæ MS, Neniæ L, Vujjæ AV, Mititelu TL:** Novel therapies for the treatment of drug–induced liver injury: a systematic review. *Front Pharmacol* 2022;12:785790.
23. **Luangchosiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S et al.:** A double–blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug–induced liver injury. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:334.
24. **Banares R, Nevens F, Larsen F et al.:** Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute–on–chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–1162.
25. **Antoine D, Dear J, Lewis P et al.:** Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen–induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013;58:777–787.
26. **Kullak UG, Andrade R, Merz M et al.:** Drug–induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017;66:1154–1164.
27. **Mohammed D, Jamal S, Haajra F et al.:** Novel biomarkers for potential risk stratification of drug–induced liver injury (DILI): a narrative perspective on current trends. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(50):e18322

Daño hepático por alcohol y hepatitis asociada al alcohol

María de Fátima Higuera de la Tijera, Alfredo Servín Caamaño

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad hepática por alcohol (EHA) comprende diversos estadios de lesión hepática, que van desde la esteatosis simple y la esteatohepatitis sin y con diferentes grados de fibrosis hasta la cirrosis.
- El diagnóstico de EHA requiere demostrar la presencia de trastorno por consumo de alcohol (TCA) en el individuo afectado y precisa excluir otras causas potenciales de daño hepático.
- Los cuestionarios *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) y AUDIT-C siguen siendo hoy en día herramientas de gran valor práctico para apoyarse en la detección del TCA.
- No existen biomarcadores específicos que evidencien EHA objetivamente.
- La hepatitis asociada al alcohol (HAA) grave es una entidad de mal pronóstico con una elevada mortalidad asociada.
- Los glucocorticoides siguen siendo la regla de oro del tratamiento de la HAA grave.
- La atención multidisciplinaria e integral es fundamental en el manejo de los pacientes con EHA y TCA.
- El trasplante hepático debe ser considerado en los pacientes con HAA grave sin respuesta a los esteroides, basando esta decisión en la experiencia y los criterios específicos de cada centro.

INTRODUCCIÓN

La proporción de muertes globales atribuibles al consumo de alcohol es de 7.6% en los hombres y de 4.0% en las mujeres.¹ La enfermedad hepática por alcohol comprende diversos estadios de lesión hepática, que incluyen la esteatosis simple, la esteatohepatitis sin y con diferentes grados de fibrosis, y la cirrosis. La HAA es una condición inflamatoria aguda que se produce en los pacientes con un consumo elevado y sostenido de alcohol; suele ocurrir de forma más frecuente en los pacientes con cirrosis subyacente,² y se manifiesta en su forma más grave como falla hepática aguda sobre crónica con descompensación rápidamente progresiva, falla orgánica múltiple y alta mortalidad a corto plazo.^{3,4} La HAA se caracteriza por ictericia súbita, disfunción de la capacidad de síntesis hepática y características clínicas de descompensación, que incluyen ascitis, encefalopatía y hemorragia portal hipertensiva. Un episodio de HAA es con frecuencia la primera manifestación clínica de la EHA, y su pronóstico es malo en los pacientes con enfermedad grave, con una mortalidad estimada de 20 a 50% a 28 días, y de hasta 70% a 90 días.⁵

TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

El diagnóstico de EHA requiere demostrar la presencia de TCA en el individuo afectado, además de que precisa excluir otras causas potenciales de daño hepático.⁶ Un diagnóstico certero de EHA comienza por una historia clínica detallada, por lo que se es necesario indagar minuciosamente los antecedentes relacionados con el consumo de alcohol y confirmar esta información con los familiares cercanos. Existen herramientas específicas de tipo cuestionario para detectar objetivamente el TCA, las cuales se encuentran entre las herramientas mejor validadas.⁷ Los estudios bioquímicos séricos y el examen histológico hepático son pruebas complementarias que ayudan a llegar al diagnóstico preciso de EHA; sin embargo, las alteraciones no son específicas.⁶ A la fecha no existe un biomarcador de consumo de alcohol y de EHA asociada que sea del todo sensible, específico o esté disponible en la práctica clínica diaria.^{8,9}

Cuestionarios

El cuestionario AUDIT tiene elevadas sensibilidad y especificidad para detectar TCA, por lo que se recomienda como herramienta de primera línea.⁶ Su versión corta, denominada AUDIT-C, es también exacta, y cuando no se dispone de

tiempo suficiente se puede aplicar en lugar del AUDIT, ya que está demostrado que ambas herramientas son eficaces para detectar el TCA de acuerdo con los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales*, quinta edición^{10,11} (cuadro 5–1). Una puntuación ≥ 8 en el AUDIT indica TCA;^{6,10} para el AUDIT–C una puntuación ≥ 3 en las mujeres y ≥ 4 en los hombres es consistente con TCA. El cuestionario CAGE (del acrónimo de *Cut down, Annoyed, Guilty, Early–morning drink*) es una herramienta breve de cuatro preguntas, en la que una puntuación ≥ 2 indica TCA, pero su efectividad es menor que la del AUDIT para identificar TCA.¹²

Hallazgos bioquímicos y celulares

Hasta 80% de los pacientes con EHA tienen una relación aspartato aminotransfe-

Cuadro 5–1. Criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales*, quinta edición¹¹

-
1. El alcohol a menudo se toma en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que se pretendía
 2. Hay un deseo persistente o esfuerzos infructuosos para reducir o controlar el consumo de alcohol
 3. Se dedica una gran cantidad de tiempo a las actividades necesarias para obtener alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos
 4. Antojo o un fuerte deseo o urgencia de consumir alcohol
 5. Consumo recurrente de alcohol que resulta en el incumplimiento de las principales obligaciones del rol en el trabajo, la escuela o el hogar
 6. Consumo continuo de alcohol a pesar de problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos del alcohol
 7. Importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas se abandonan o se reducen debido al consumo de alcohol
 8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que es físicamente peligroso
 9. Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de saber que se tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por el alcohol
 10. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes factores:
 - a. Necesidad de cantidades marcadamente mayores de alcohol para lograr la intoxicación o el efecto deseado
 - b. Efecto marcadamente disminuido con el uso continuado de la misma cantidad de alcohol
 11. Retiro, manifestado por cualquiera de los siguientes:
 - a. Síndrome de abstinencia característico del alcohol
 - b. Se toma alcohol (o una sustancia estrechamente relacionada, como una benzodiazepina) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
-

La presencia de al menos dos de cualquiera de estos síntomas indica trastorno por consumo de alcohol. La gravedad del TCA se define como leve (presencia de dos a tres síntomas), moderada (presencia de cuatro o cinco síntomas) o grave (presencia de seis o más síntomas).

rasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) > 2; lo cual en los sujetos sanos o con daño hepático por otras etiologías no suele ocurrir.⁸ La presencia de anemia macrocítica o megaloblástica, además de linfopenia, ocurre también en el paciente con EHA debido a la toxicidad del alcohol sobre la médula ósea, la deficiencia de folatos o vitamina B₁₂, o ambos, y el incremento del depósito de lípidos en las membranas eritrocitarias.

Así, el volumen corpuscular medio y la gamma glutamil transpeptidasa son marcadores sensibles pero no específicos de EHA.¹³ Entre los marcadores con mayor especificidad para diagnosticar daño hepático crónico por alcohol se encuentran los aductos de acetaldehído, la respuesta inmunitaria asociada (AA–Ab) y la transferrina carbohidrato–deficiente; sin embargo, estas últimas tienen muy poca disponibilidad real en la práctica clínica diaria.¹⁴

Cantidad de alcohol que se considera de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática por alcohol

De forma arbitraria se define como consumo riesgoso de alcohol el que es > 40 g de alcohol puro por día. Sin embargo, un metaanálisis reciente ha demostrado que incluso el consumo crónico de cantidades menores —entre 12 y 24 g de alcohol por día— resulta en un mayor riesgo de desarrollar cirrosis, en comparación con personas abstemias.¹⁵ El riesgo de cirrosis se correlaciona con el tiempo durante el cual se ha consumido alcohol.¹

Se estima que cerca de 90% de las personas con consumo riesgoso de alcohol presentan esteatosis, que es la manifestación hepática histopatológica más temprana relacionada con la ingestión de alcohol.¹⁶

BIOPSIA HEPÁTICA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

Indicaciones

En la EHA la biopsia hepática será útil en caso de incertidumbre diagnóstica.¹ Cerca de 20% de los pacientes con TCA tienen una segunda causa concomitante que contribuye al daño hepático; en estos casos la biopsia hepática es útil para el diagnóstico diferencial.

Adicionalmente, la biopsia puede ser relevante cuando por medios no invasivos no se ha podido determinar el grado de daño hepático o de fibrosis.¹³ En la HAA puede ser útil para estimar el pronóstico.¹⁷

Cambios histopatológicos tempranos

El cambio histopatológico más temprano en el paciente con EHA es la esteatosis macrovesicular¹ con distribución generalmente centrilobular, pero que en las formas graves puede progresar hasta abarcar el lóbulo entero.¹³

Esteatohepatitis por alcohol

Se caracteriza por lesión hepatocelular con degeneración balonoide, presencia de cuerpos hialinos de Mallory–Denk, necrosis, inflamación lobular con infiltración por células mononucleares y neutrófilos, satelitosis (polimorfonucleares rodeando a los hepatocitos) y grados variables de esteatosis macrovesicular generalmente,¹ aunque puede ser de tipo microvesicular extensa¹⁸ (figura 5–1). En los casos graves de esteatohepatitis por alcohol se puede observar pigmento biliar en los hepatocitos, canalículos y reacción ductular (colestasis hepatocelular, canalicular y ductular).¹ En las formas graves es posible observar megamitocondrias, que, si bien no son enteramente específicas de EHA, se sabe que su presencia es

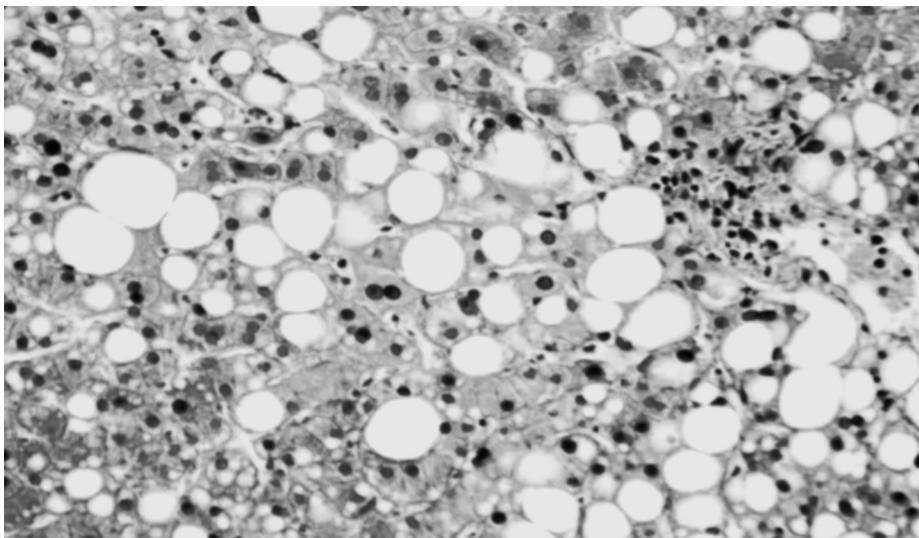


Figura 5–1. Esteatohepatitis por alcohol. Tinción de hematoxilina/eosina. Se observan degeneración balonoide de hepatocitos, presencia de cuerpos hialinos de Mallory–Denk, inflamación con infiltración por parte de células mononucleares y neutrófilos, esteatosis macrovesicular predominante y componente microvesicular hacia la periferia de la imagen. Cortesía del Archivo de Patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

un indicador altamente sugestivo de EHA y son indicativas de un consumo riesgoso y reciente de alcohol.¹³ En la hepatitis por consumo de alcohol la presencia de megamitocondrias y de colestasis ductular o canalicular es factor de riesgo independientemente asociado a mortalidad a corto plazo.^{17,19}

Cambios histopatológicos avanzados

Se observan grados variables de fibrosis. Las fibras de colágena suelen extenderse primero a lo largo de los sinusoides y rodear a los hepatocitos centrilobulares (fibrosis pericelular), luego las fibras de colágena se extienden al interior del parénquima lobular, con frecuencia en una configuración septal que va desde las venas centrales hasta los tractos portaes. La fibrosis perivenular y los cambios fibroobliterativos de los vasos venosos intrahepáticos son hallazgos típicos de la fibrosis por alcohol. El cambio final observado en este proceso de fibrosis es el desarrollo de cirrosis; en el daño por alcohol es característico observar cirrosis micronodular con pequeños nódulos de parénquima rodeados por septos fibrosos. Los hallazgos histopatológicos descritos en la EHA se pueden observar también en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA); sin embargo, la colestasis y el daño fibroobliterativo de los vasos venosos intrahepáticos no se han reportado en dicha enfermedad.¹

MECANISMOS CARDINALES DEL DAÑO HEPÁTICO POR ALCOHOL

El metabolismo del etanol ocurre predominantemente a través de la alcohol deshidrogenasa (ADH).^{20–22} La oxidación de etanol catalizada por ADH usa nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) como cofactor, que genera NAD^+ reducido (NADH) y acetaldehído. Este último compuesto es altamente reactivo y tóxico, y se puede unir de manera covalente a las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos para formar aductos de acetaldehído, que a su vez pueden alterar la estructura y la función de estas macromoléculas. Una forma en la que los hepatocitos minimizan la toxicidad del acetaldehído es oxidándolo rápidamente a acetato a través de la enzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) dentro de las mitocondrias. La reacción de la ALDH2 es otro paso de oxidación–reducción que genera NADH y acetato, el cual se puede difundir en la circulación para ser utilizado en otras vías metabólicas. La mayor generación de NADH por reacciones catalizadas por ADH y ALDH2 disminuye la proporción normal de NAD^+/NADH intrahepatocitos, denominada potencial redox celular. Este cambio provoca cambios

metabólicos significativos desde el metabolismo oxidativo hasta la síntesis reductiva, favoreciendo la formación de ácidos grasos que contribuyen al desarrollo de esteatosis. El estrés oxidativo se exagera aún más cuando las especies reactivas de oxígeno generadas experimentan reacciones secundarias con proteínas y lípidos insaturados, dando como resultado la generación de peróxidos de lípidos, que a su vez interactúan con proteínas y con acetaldehído para formar aductos más voluminosos (p. ej., aductos de malondialdehído–acetaldehído) que son capaces de producir una respuesta inmunitaria adaptativa.²²

Cuando la capacidad metabólica de la ADH y la ALDH es superada el metabolismo del alcohol ocurre también a través del sistema enzimático del citocromo P450, específicamente del P450–2E1.²¹ Esta vía oxidativa contribuye también a la generación de radicales libres derivados del oxígeno, que dañan las proteínas citosólicas y las membranas mitocondriales, y favorece el estrés del retículo endoplásmico y la apoptosis celular.^{21,22}

HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL

La HAA es un síndrome clínico agudo que comúnmente ocurre como falla hepática aguda sobre crónica y es identificada por ictericia súbita (bilirrubina sérica > 3 mg/dL), elevación de la AST y una ALT muchas veces < 400 UI/mL, relación AST/ALT > 1.5 y antecedente de consumo excesivo de alcohol. Los parámetros comunes consisten en más de tres tragos estándar al día en las mujeres y más de cuatro tragos estándar al día en los hombres de forma reciente durante más de seis meses (comúnmente más de cinco años) con menos de 60 días de abstinencia antes del comienzo de la ictericia.²³ La sarcopenia, el malestar general, la hepatomegalia dolorosa y los síntomas de descompensación hepática son comunes, pero no específicos de la HAA. Se debe realizar un ultrasonido para descartar obstrucción biliar y pruebas serológicas para descartar hepatitis viral, enfermedades hepáticas autoinmunitarias, daño hepático idiosincrásico por fármacos y otras causas si la historia clínica lo justifica.^{23,24} Los criterios clínicos, bioquímicos e histológicos se muestran en el cuadro 5–2.

Modelos de pronóstico para definir la gravedad de la hepatitis asociada al consumo de alcohol

La función de Maddrey (mDF) ≥ 32 define una enfermedad grave, implica una elevada mortalidad a corto plazo y se considera el umbral para iniciar el tratamiento con corticoides. El cálculo de la mDF toma en cuenta variables como la

Cuadro 5–2. Criterios de diagnóstico de la hepatitis alcohólica²³

Hepatitis asociada al consumo de alcohol probable: criterios clínicos obligatorios	
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de ictericia dentro de las ocho semanas previas • Consumo continuo > 40 g (mujeres) o de 60 (hombres) g de alcohol/día durante seis meses o más, con menos de 60 días de abstinencia antes del inicio de la ictericia • AST > 50, AST/ALT > 1.5 y ambos valores < 400 UI/L • Bilirrubina sérica total > 3.0 mg/dL 	
Hepatitis alcohólica definitiva: criterios histológicos (la biopsia no se requiere de rutina, pero se puede indicar en caso de duda diagnóstica cuando existen factores de confusión) ^a	
Obligatorios	Pueden estar presentes y tienen relación con el pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Esteatosis macrovesicular, con uno o más de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración por neutrófilos • Degeneración balonoide de los hepatocitos • Cuerpos hialinos de Mallory–Denk 	<ul style="list-style-type: none"> • Megamitocondrias • Satelitosis^b • Colestasis (bilirrubinostasis) • Fibrosis con patrón que semeja “malla de gallinero” • La mayoría de los pacientes con HA también padecen cirrosis
Factores que deben ser excluidos de forma obligatoria	
<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de enfermedad autoinmunitaria (negativos si los ANA < 1:160 o los ASMA < 1:80 diluciones) • Enfermedad hepática metabólica • Sepsis, choque, uso de cocaína, uso reciente de fármacos con potencial hepatotóxico en los últimos 30 días • Hepatitis virales: hepatitis C o hepatitis B 	

HA: hepatitis alcohólica; ALT: aspartato aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; ASMA: anticuerpo antimúsculo liso. ^a HA posible: clínicamente diagnosticada pero con posibles factores de confusión, incluida una posible hepatitis isquémica (p. ej., hemorragia digestiva alta grave, hipotensión o consumo de cocaína en los últimos siete días); posible daño hepático inducido por fármacos, suplementos o herbolaria; evaluación incierta del consumo de alcohol (p. ej., el paciente niega el consumo excesivo de alcohol); y pruebas de laboratorio atípicas (p. ej., AST < 50 UI/mL o > 400 UI/mL, relación AST/ALT < 1.5), con ANA > 1:160 o ASMA > 1:80. Estos pacientes deben ser sometidos a una biopsia para confirmar la HA. ^b Neutrófilos que rodean hepatocitos moribundos/muertos. Modificado de la referencia 23.

bilirrubina total (en mg/dL) del paciente, el tiempo de protrombina (TP) (en segundos) y el TP en segundos control.²⁴

$$\text{mDF} = 4.6 \times (\text{TP paciente} - \text{TP control}) + \text{bilirrubina total}$$

Recientemente se demostró que el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD: *model for end-stage liver disease*) es mejor que la mDF para la predicción de la mortalidad a corto plazo (28 y 90 días) en los pacientes con HAA.²⁵ La puntuación MELD ≥ 21 define la HAA grave.²⁶ Arab y col. demostraron recientemente que el máximo beneficio respecto a la mejorar de la sobre-

vida a corto plazo a 30 días mediante el tratamiento con corticosteroides se obtiene en los pacientes que se encuentran en la ventana de MELD entre 25 y 39 puntos.²⁷

MANEJO DE LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL, TERAPIA FARMACOLÓGICA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Terapia estándar

Los pacientes que cumplen con los criterios de gravedad se pueden beneficiar del tratamiento con corticosteroides (prednisolona o prednisona en dosis de 40 mg al día). La respuesta al tratamiento debe ser evaluada a los siete días de iniciado mediante el modelo de Lille, en el que una puntuación < 0.45 define la respuesta al tratamiento, lo que indica que el corticosteroide deberá continuar hasta 28 días; en caso de una puntuación > 0.45 (falla a tratamiento) no existe un beneficio demostrado de continuar el tratamiento con corticosteroides; en estos casos el trasplante hepático debe ser considerado de acuerdo con la experiencia y los criterios individuales de cada centro de trasplantes.^{16,28,29}

La pentoxifilina no tiene un impacto en la supervivencia de los pacientes con HA grave, por lo que ya no se recomienda.²⁸

Antioxidantes

La N-acetilcisteína se administra el primer día (en dosis de 150, 50 y 100 mg/kg en 250, 500 y 1 000 mL de solución glucosada a 5% en un periodo de 30 min, 4 h y 16 h, respectivamente) y del segundo al quinto días (100 mg/kg/día en 1 000 mL de solución glucosada a 5%); puede ser un coadyuvante a la terapia con glucocorticoide, pues ha demostrado un incremento de la posibilidad de respuesta al tratamiento y la supervivencia a un mes de seguimiento.³⁰

La metadoxina en dosis de 1 500 mg al día por vía oral también ha demostrado que coadyuva al uso de corticosteroides, pues existe evidencia de una mejoría en la supervivencia a 30 y 90 días; asimismo, a seis meses favorece el mantenimiento de la abstinencia de alcohol, que es el factor predictivo más importante de supervivencia a largo plazo en estos pacientes.^{29,31,32}

MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE CON TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

La estrategia de manejo más eficaz para aumentar la abstinencia y prevenir la recaída es la combinación de intervenciones psicosociales y terapia farmacológica

integradas a la atención médica. Las intervenciones psicosociales utilizadas con más frecuencia para el tratamiento del TCA incluyen la terapia de facilitación de 12 pasos, la terapia de mejora motivacional y la terapia cognitivo-conductual.³³ En el paciente con EHA existen pocas opciones farmacológicas evaluadas que hayan demostrado seguridad y eficacia para apoyar la abstinencia; un estudio sugiere que el baclofén en dosis de 10 mg tres veces al día por vía oral ha demostrado seguridad en los pacientes con cirrosis A, B y C de la escala de Child-Pugh y en los pacientes con HAA.³⁴ El acamprosato sólo se ha evaluado en los pacientes con cirrosis A y B de la escala de Child-Pugh.³⁵

CONCLUSIONES

La EHA sigue siendo una causa importante de atención, en la que evidenciar el TCA suele ser un reto, pues el diagnóstico se sustenta primordialmente en parámetros relativamente subjetivos, en los que los cuestionarios AUDIT, AUDIT-C y CAGE constituyen herramientas fácilmente aplicables en la práctica clínica diaria.

El estrés oxidativo tiene un papel altamente relevante en la fisiopatología de esta enfermedad.

La HAA en su forma grave implica una mortalidad elevada; el MELD parece ser mejor que la mDF como modelo de pronóstico en estos pacientes. El tratamiento estándar consiste en la administración de glucocorticoides; sin embargo, los pacientes no respondedores disponen de opciones limitadas de tratamiento, por lo que en ellos el trasplante hepático cobra relevancia, siempre tomando en cuenta la experiencia del centro y el manejo multidisciplinario, que incluya expertos en adicciones y una red de apoyo familiar y social sólida.

REFERENCIAS

1. **Seitz HK, Bataller R, Cortez PH et al.:** Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1):16.
2. **Hosseini N, Shor J, Szabo G:** Alcoholic hepatitis: a review. *Alcohol Alcohol* 2019;54(4): 408–416.
3. **Arroyo V, Moreau R, Kamath PS et al.:** Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
4. **Im GY:** Acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2019;23(1):81–98.
5. **Rachakonda V, Bataller R, Duarte RA:** Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res* 2020;9:F1000.
6. **Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH:** ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113(2):175–194.

7. Childers RE, Ahn J: Diagnosis of alcoholic liver disease: key foundations and new developments. *Clin Liver Dis* 2016;20(3):457–471.
8. Kong LZ, Chandimali N, Han YH *et al.*: Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(11):2712.
9. Angulo AA, Bamert L, Sporkert F, Bertholet N: New biomarkers of alcohol use. *Rev Med Suisse* 2019;15(654):1173–1176.
10. Moehring A, Rumpf HJ, Hapke U, Bischof G, John U *et al.*: Diagnostic performance of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in detecting DSM–5 alcohol use disorders in the general population. *Drug Alcohol Depend* 2019;204:107530.
11. Leggio L, Lee MR: Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med* 2017;130(2):124–134.
12. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D *et al.*: AUDIT–C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(7):1208–1217.
13. Torruellas C, French SW, Medici V: Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(33):11684–11699.
14. Niemelä O: Biomarker–based approaches for assessing alcohol use disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(2):166.
15. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S *et al.*: Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta–analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(4):437–445.
16. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, Bessone F *et al.*: Alcohol–related liver disease: clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol* 2019;18(3):518–535.
17. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A *et al.*: A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146(5):1231–1239.
18. Wang J, Li P, Jiang Z *et al.*: Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ –glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med* 2016;31(3):479–487.
19. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C *et al.*: Early features of acute–on–chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59(11):1561–1569.
20. Stickel F, Osterreicher CH: The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006;41(3):209–224.
21. Zhou Z, Sun X, Kang YJ: Ethanol–induced apoptosis in mouse liver: Fas– and cytochrome c–mediated caspase–3 activation pathway. *Am J Pathol* 2001;159(1):329–338.
22. Osná NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK: Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res* 2017;38(2):147–161.
23. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP *et al.*: Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016;150:785–790.
24. Thursz M, Morgan TR: Treatment of severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2016;150(8):1823–1834.
25. Morales AD, Ventura CM, Altamirano J *et al.*: The MELD score is superior to the Maddrey discriminant function score to predict short–term mortality in alcohol–associated hepatitis: a global study. *Am J Gastroenterol* 2022;117(2):301–310.
26. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR *et al.*: MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41(2):353–358.
27. Arab JP, Díaz LA, Baeza N *et al.*: Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol–associated hepatitis: a worldwide study. *J Hepatol* 2021;75(5):1026–

- 1033.
28. **Mitchell MC, Kerr T, Herlong HF:** Current management and future treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2020;16(4):178–189.
 29. **Velarde RVJA, Higuera de la Tijera MF, Castro NGE et al.:** The Mexican consensus on alcoholic hepatitis. *Rev Gastroenterol Méx (Engl)* 2020;85(3):332–353.
 30. **Nguyen KE, Thevenot T, Piquet MA et al.:** Glucocorticoids plus N–acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1781–1789.
 31. **Higuera de la Tijera F, Servín CAI, Cruz HJ et al.:** Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol* 2014;13(3):343–352.
 32. **Higuera de la Tijera F, Servín CAI, Serralde ZAE et al.:** Metadoxine improves the three– and six–month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(16):4975–4985.
 33. **Khan A, Tansel A, White DL et al.:** Efficacy of psychosocial interventions in inducing and maintaining alcohol abstinence in patients with chronic liver disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:191–202.
 34. **Mosoni C, Dionisi T, Vassallo GA et al.:** Baclofen for the treatment of alcohol use disorder in patients with liver cirrhosis: 10 years after the first evidence. *Front Psychiatry* 2018;9:474.
 35. **Delgrange T, Khater J, Capron D, Duron B, Capron JP:** Effect of acute administration of acamprosate on the risk of encephalopathy and on arterial pressure in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(8–9):687–691.

Eliminación del virus de la hepatitis C

David Kershenobich Stalnikowitz

INTRODUCCIÓN

Un problema de salud pública es una situación que afecta negativamente el bienestar de los individuos y de la población, y puede ser analizado a partir de su magnitud o su letalidad. De aquí que la hepatitis C es definitivamente un asunto de salud pública.

En cuanto a su magnitud, basta señalar que afecta a 71 millones de personas. En México su prevalencia oscila entre 0.3 y 0.6% de la población. En cuanto a su letalidad, en 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó el fallecimiento de 399 000 personas debido a hepatitis C. Es responsable de cerca de 30% de los casos de cirrosis hepática y de 25% de carcinoma hepatocelular. También se asocia a muchas otras manifestaciones extrahepáticas, que son una de las principales causas de la carga sanitaria mundial. La discapacidad, la calidad de vida y los aspectos sociales deben ser considerados al evaluar el impacto de la enfermedad.¹

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo tradicionalmente identificados han sido la transfusión sanguínea, las cirugías mayores, la donación de órganos, la hemodiálisis, la compartición del cepillo de dientes o el rastrillo con alguien en riesgo, con VIH o diabe-

tes, los profesionales de la salud y el hecho de tener un familiar con infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, en años más recientes ha ocurrido una transición epidemiológica, y otros factores de riesgo se convirtieron en las principales causas de nuevas infecciones, como son el uso de fármacos intravenosos y fármacos intranasales, los hombres que tienen sexo con hombres, la privación de la libertad en prisión y los tatuajes o *piercings* en lugares sin las adecuadas medidas sanitarias.

Agentes antivirales directos

De manera paralela se está asistiendo a una nueva era en el tratamiento de la infección por VHC gracias al desarrollo de agentes antivirales directos de administración por vía oral, generalmente durante 12 semanas, independientemente del grado de fibrosis, el genotipo o la falta de respuesta al tratamiento previo; es decir, un tratamiento sencillo de explicar y de prescribir que permite curar esta enfermedad crónica sin una vacuna eficaz.

Lo anterior llevó a la OMS a proponer en 2016 la eliminación de la hepatitis C como una amenaza para la salud pública hacia 2030, apuntando a una reducción de 80% en las nuevas infecciones crónicas y una reducción de 65% de la mortalidad respecto a los niveles de 2015. Este llamado ha activado múltiples programas en todo el mundo. Incluso si el objetivo de eliminación del VHC no se alcanzara a nivel mundial hacia 2030, los pacientes, los médicos, los políticos y las partes interesadas están siendo sensibilizados para abordar la infección de manera significativa.²

HACIA LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C

Desafortunadamente, la mayoría de los países no alcanzarán los objetivos de la OMS porque no están invirtiendo y participando plenamente en la eliminación, a pesar de que ello es altamente rentable y ahorra costos. Es probable que esta situación haya empeorado durante la pandemia por COVID-19. Además, los países que actualmente están en vías de alcanzar los objetivos podrían incumplirlos si no adaptan sus respuestas a las fases de eliminación de la hepatitis C.³

En México los esfuerzos para tratar la hepatitis C empezaron desde 2012 cuando el seguro popular incluyó el uso del interferón pegilado más ribavirina para su tratamiento. En 2019, con el fin de ampliar el papel del gobierno en la mejora de la calidad y la seguridad de la atención médica hacia el cumplimiento del llamado de la OMS para eliminar la hepatitis C en 2030, el gobierno decidió ampliar

su papel al convocar a las partes interesadas de todo el sistema de atención médica y participar activamente en el proceso de regulación del mercado de la atención médica, comprar los agentes antivirales directos, garantizar el acceso a una atención de calidad para las poblaciones vulnerables, apoyar la adquisición de nuevos conocimientos, monitorear la calidad de la atención médica e informar a los tomadores de decisiones de atención médica.

Para asegurar que toda la población tenga acceso a los agentes antivirales directos el gobierno negoció con la industria farmacéutica una compra consolidada y plurianual de ellos por parte de los diferentes subsistemas que conforman el sistema mexicano de salud, principalmente el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y el Instituto de Salud para el Bienestar, así como el sistema federal, mediante los gobiernos estatales y locales, con el propósito de desarrollar una relación mutuamente beneficiosa que podría resultar en la asignación de un precio reducido y una cadena de suministro más eficiente, evitando pagar proveedores separados.

La industria ofreció de forma gratuita un paquete de servicios que incluyen divulgación y pruebas para identificar a los pacientes que incorpora pruebas en el punto de atención. Cuando el resultado es positivo al mismo tiempo se obtiene sangre para la confirmación virémica (reacción en cadena de la polimerasa para RNA) y de alanina aminotransferasa, recuento plaquetario, creatinina y antígeno de superficie de la hepatitis B que se envían a laboratorios de referencia. El paquete incluye 125 enfermeras especializadas para ser distribuidas y rotadas por todo el país, participando principalmente en programas de microeliminación para aumentar el diagnóstico en poblaciones de alta prevalencia. Los programas de tamizaje se desarrollan de acuerdo con los datos epidemiológicos locales.

La detección de hepatitis C en México es un hallazgo de caso pasivo restringido principalmente a los individuos con enfermedad hepática avanzada o una minoría que buscaban un diagnóstico debido a un factor de riesgo conocido. La búsqueda activa de casos fue necesaria para implementar medidas, particularmente en los segmentos de población vulnerables con una mayor incidencia de hepatitis C que la población general.

Las pruebas y el diagnóstico de la infección por VHC son el punto de entrada para el acceso tanto a la prevención como a los servicios de atención y tratamiento. Menos de 20% de la población infectada había sido diagnosticada por falta de conciencia, pero también de instalaciones o servicios limitados a las pruebas de hepatitis C, incluida la reacción en cadena de la polimerasa para RNA. Esto estaba aún más limitado entre las poblaciones vulnerables, como las de las personas que usan fármacos intravenosos, los hombres que tienen sexo con hombres y las personas encarceladas.

La prescripción se restringía al hepatólogo y al gastroenterólogo, lo que significaba que ocurría básicamente en el entorno hospitalario. Con la simplificación

del tratamiento la posibilidad de permitir que los internistas y los médicos de medicina familiar prescribieran los agentes antivirales de acción directa se convirtió en una posibilidad genuina en los pacientes con cirrosis hepática compensada o descompensada que debía ser remitida al especialista. Esto abrió la posibilidad de ampliar el número de prescriptores; sin embargo, era necesario poner en marcha un programa coherente y completo.

Estrategias en México para facilitar la eliminación de la hepatitis C

1. Sensibilización para la población en general y los profesionales de la salud acerca de las hepatitis virales y las medidas de prevención y control. Esto se lleva a cabo mediante estrategias de comunicación social en los medios de comunicación masivos y las redes sociales acerca de los factores de riesgo y la explicación del fácil acceso al tamizaje. Asimismo, con campañas que modifican la percepción de la enfermedad, estimulan el uso oportuno del sistema de salud y enfatizan que es una enfermedad curable.
2. Acceso a las pruebas de diagnóstico, detección y confirmatorias, así como a las pruebas de laboratorio de las personas detectadas. Para ello se cuenta con la aplicación de pruebas de diagnóstico rápidas de aplicación en el sitio de atención, que permite que las personas sean muestreadas y reciban el resultado en la misma visita. La ventaja de estas pruebas es que se pueden realizar fuera del laboratorio clínico y ser interpretadas por no especialistas. Todas estas acciones aumentan el número de individuos muestreados y simplifican el proceso de confirmación y referencia al tratamiento.
3. Esquemas de tratamiento de última generación, con medicamentos de acción directa que ofrecen cura de la infección por VHC en más de 95% de los casos con tratamientos entre la octava y la duodécima semanas, con un enfoque de atención primaria de la salud.
4. Medicación de rescate en caso de fracaso del primer esquema de tratamiento.
5. Pruebas para corroborar la eliminación del VHC.
6. Implementación de una plataforma de registro centrada en las personas para el Programa Nacional para la Eliminación de la Hepatitis C, que permite monitorear a las personas de manera integral, desde el tamizaje hasta la cura, independientemente de si tienen o no seguridad social.
7. Un modelo de atención de la hepatitis C coordinado por médicos y enfermeras en múltiples sitios en la atención primaria y centros comunitarios.
8. Programas de telesalud que van desde recursos educativos y consultivos hasta posibles contactos con especialistas de los centros de tratamiento, incluyendo llamadas de video o telefónicas y plataformas en línea.

9. Programas de prevención primaria y secundaria que incluyen la detección y el análisis de los donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos y semen; la esterilización adecuada del material reutilizable (instrumentos quirúrgicos o dentales); el asesoramiento y los servicios para la reducción de riesgos; los programas de intercambio de agujas y jeringas; la identificación, la consejería y las pruebas de personas en riesgo; la gestión médica de personas infectadas; la educación profesional y pública; la vigilancia y la investigación para monitorear las tendencias; y la eficacia de las actividades de prevención.
10. Los casos de enfermedad hepática avanzada o con complicaciones serán referidos al gastroenterólogo, el infectólogo o el hepatólogo. Es recomendable comunicar a los equipos de salud de zonas alejadas con los especialistas de los centros médicos con el fin de favorecer la continuidad de la atención de los pacientes.

Resultados preliminares

Los objetivos grupales en un programa de microeliminación del virus de la hepatitis C incluyen en una primera etapa la coinfección por VHC/VIH, la inyección de drogas o fármacos, el sexo de hombres con hombres, el consumo de alcohol, la encarcelación, el síndrome metabólico, la obesidad–esteatosis, la cirrosis–carcinoma hepatocelular, la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina, la hemofilia, la talasemia y el inmunocompromiso.

De las personas positivas en 19% se encuentra el binomio VIH y VHC, 54% están o estuvieron en prisión, 0.2% son migrantes, 54% consumen o consumían sustancias por vía intranasal, 58% consumen o consumían sustancias inyectables y 10% de las personas positivas usan sustancias con fines sexuales (chemsex).⁴

Los programas de rastreo de contactos para el VHC pueden aumentar las estrategias de detección existentes para la proporción de tratamiento curativo a los pacientes y sus parejas, prevenir la transmisión recíproca del VHC y, en última instancia, llegar a las personas que aún no están involucradas en la atención médica y la reducción de daños.⁵

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La detección de barreras que pueden impedir la prestación de atención del virus de la hepatitis C es el desafío más complejo.

Obtener la erradicación mundial del virus de la hepatitis C para 2030, como lo ha establecido la Organización Mundial de la Salud, será complejo y laborioso y necesitará un esfuerzo adicional multinivel.

El adecuado conocimiento de la infección, la vinculación con la atención, la disponibilidad de los regímenes terapéuticos de medicamentos y la reinfección son prioritarios para la eliminación de la hepatitis C.

La vinculación con los modelos de atención en las poblaciones en riesgo y en las clases sociales marginadas se debe diseñar y aplicar específicamente.

El tamizaje de los grupos y las cohortes de alto riesgo con una alta prevalencia del VHC puede dar lugar al diagnóstico de un gran número de individuos infectados por el VHC que pueden ser tratados, aumentando así la probabilidad de control y erradicación de la infección por el VHC.

Para simplificar el diagnóstico el algoritmo ideal debe disponer de pruebas para aplicar directamente en el sitio de atención y reducir el número de las personas en las que se pierde el seguimiento.

La desaceleración de la cascada de atención es más pronunciada en los grupos de riesgo, como las personas que se inyectan drogas o fármacos, o las que están en prisión. Ambos grupos a menudo tienen una estigma social y dificultad para acceder a la terapia contra el VHC.

El uso del apoyo social y educativo sirve para mejorar la experiencia y la participación de los pacientes en los programas de vinculación con la atención.

Uno de los aspectos más relevantes en el futuro de la cascada de atención consiste en lograr el adecuado enlace a los servicios de salud de los pacientes diagnosticados para que puedan ser evaluados y atendidos en el sistema.

Es importante señalar que el Programa Nacional de Eliminación de Hepatitis C en México es coordinado por el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA y que todos sus componentes de diagnóstico y tratamiento en el sector público son libres de costo para los pacientes. Esta estrategia de utilización de la infraestructura del centro nacional es relevante para el desarrollo y la implementación de las distintas fases de la eliminación de la hepatitis C.

REFERENCIAS

1. **Kershenovich D, Torre DA, Aguilar VLM:** Heading toward the elimination of hepatitis C virus. *Rev Invest Clin* 2018;70(1):29–31.
2. **Wiegand J, Berg T:** Hepatitis C—committing the world to an eradication of the infection. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10(1):96–99.
3. **Pedrana A, Munari S, Sroove M, Doyle J, Hellard M:** The phases of hepatitis C elimination: achieving WHO elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:6–8.
4. <https://aamates.salud.gob.mx>. Consultada el 31 de marzo de 2022 (9 704 personas, 1 154 positivos).
5. **Katzman C, Mateu GP, Kapadia SN, Eckhardt BJ:** Contact tracing for hepatitis C: the case for novel screening strategies as we strive for viral elimination. *Int J Drug Policy* 2019; 72:33–39.

Tratamiento pangenotípico de la hepatitis C en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada

Margarita Dehesa Violante

La infección crónica por el virus de la hepatitis C constituye un serio problema de salud,¹ dado que en el mundo existen aproximadamente 71 millones de sujetos infectados,² muchos de los cuales no saben que son portadores de esta infección, que es capaz de evolucionar a una infección crónica, al desarrollo de cirrosis y finalmente a la aparición de un hepatocarcinoma.³

La mortalidad por hepatitis viral ha aumentado desde 2000, a menos que los pacientes sean diagnosticados oportunamente y reciban un tratamiento adecuado que erradique el virus para siempre.

En la actualidad el tratamiento de la hepatitis C ha evolucionado de manera significativa y ya no existe ninguna indicación para dar tratamiento con interferón; en casos bien seleccionados podría estar indicado el uso de ribavirina.⁴

Actualmente se sabe que existen al menos seis genotipos de hepatitis C y que el tratamiento y la respuesta a él eran distintos de acuerdo con los genotipos.

También se sabía que la respuesta al tratamiento era diferente en los pacientes que tenían cirrosis que en los que no la tenían.⁵

El desarrollo reciente de fármacos antivirales de acción directa que tienen una eficacia mayor de 95% ha revolucionado el manejo de estos pacientes independientemente del genotipo, por lo que se los ha denominado medicamentos pangenotípicos; tienen una buena eficacia en los pacientes que ya tienen cirrosis.⁶

Muchos países han hecho grandes progresos en cuanto al uso de sangre segura, la mejoría de la administración de sangre y derivados, y en los pacientes que son usuarios de drogas o fármacos endovenosos, lo que ha reducido el riesgo de adquirir hepatitis por esta vía.

Cada año 1.75 millones de sujetos adquieren *de novo* la infección por el virus de la hepatitis C, lo cual los pone en riesgo de progresar a una enfermedad más grave y morir a no ser que sean diagnosticados y tratados oportunamente.

La doctora Margaret Chang, exdirectora General de la Organización Mundial de la Salud, en 2015 hizo un llamado a todo el mundo para que en 2030 no haya nuevos casos de hepatitis C en la faz de la tierra.

Hay algunos países que han logrado erradicar la hepatitis C, pero aún quedan muchos que no.

Con el advenimiento de los medicamentos pangenotípicos sería posible la erradicación del virus en México, pero quizá no se pueda lograr para 2030, ya que quedan pocos años por delante. En el país se cuenta con ambos medicamentos disponibles en el Sector Salud que pueden ser utilizados para el tratamiento de estos pacientes; sin embargo, con el problema de la pandemia por COVID-19 se dejó en segundo término este problema de salud que quizá podría haberse erradicado⁷ (cuadro 7-1).

Un buen enfoque para el tratamiento de estos pacientes sería como el que han ejecutado los españoles, ya que una vez que detectan a un paciente por medio de una prueba rápida realizan la carga viral ese mismo día, le dan el tratamiento y lo citan después de que lo completan para realizar una nueva carga viral y corro-

Cuadro 7-1. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C o coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana

Tipo de tratamiento	Genotipo	Cirrosis	Experiencia pretratamiento	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir
Determinación de tratamiento basado en genotipo/subtipo	Genotipo 1a, 1b, 2, 4, 5, 6	Sin cirrosis	Vírgenes a Tx Con Tx previo		8 semanas
		Cirrosis compensada. Escala Child-Pugh A	Vírgenes a Tx Con Tx previo	12 semanas	12 semanas
	Genotipo 3	Sin cirrosis	Vírgenes a Tx Con Tx previo	12 semanas	8 semanas 12 semanas
		Cirrosis compensada. Escala Child-Pugh A	Vírgenes a Tx Con Tx previo	12 semanas con ribavirina, dependiendo del peso	De 8 a 12 semanas 16 semanas

Adultos mayores de 18 años y adolescentes de 14 a 17 años de edad con hepatitis crónica por virus C sin cirrosis o con cirrosis compensada (escala de Child-Pugh A), incluyendo pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. En los pacientes infectados con el genotipo 3 con cirrosis compensada el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir se puede acortar a ocho semanas, pero se requieren más datos para consolidar esta recomendación. Tx: tratamiento.

borar la desaparición del virus. No es necesario hacer genotipo, ya que se trata de medicamentos pangenotípicos.

Cada año 1.75 millones de personas adquieren la infección por el virus de la hepatitis C. Esta población se encuentra en riesgo de tener una progresión lenta a una enfermedad hepática grave y morir, a menos que sean diagnosticados de forma oportuna y reciban tratamiento.⁸

La hepatitis aguda en la mayoría de los casos es asintomática y se cura de manera espontánea en 15 a 20% de los casos; el resto evolucionan a hepatitis crónica. Si estos casos no son tratados de manera adecuada evolucionarán a cirrosis con todas las complicaciones inherentes a ella o bien desarrollarán hepatocarcinoma, con la consecuente muerte en ambos casos. Algunos pacientes tienen la alternativa del trasplante hepático, el cual ha sido difícil y costoso en México.

Se ha hecho un llamado a todas las naciones para eliminar la hepatitis viral como un problema de salud pública para 2030 —aunque en México esto será prácticamente imposible—, lo que reduciría las infecciones hasta 90% y la mortalidad 65%.

A pesar de que la inyección de drogas o fármacos endovenosos es en la actualidad la vía más común de transmisión del virus de la hepatitis C (VHC), en algunas regiones la provisión de servicios de salud seguros ha sido inadecuada, ya que 5% de las inyecciones que se proporcionan en los servicios de salud están contaminadas y son capaces de transmitir la infección.

Alrededor de 36.7% de los pacientes infectados con VIH, 2.3 millones, también tienen infección por VHC. La enfermedad hepática es la principal causa de morbimortalidad en los que además tienen infección por VIH.

Las poblaciones con riesgo de infección son las que recibieron transfusión de sangre o derivados antes de 1994, los niños con transfusión después del parto por incompatibilidad con el grupo sanguíneo de su madre, los pacientes oncológicos y hematológicos, las trabajadoras sexuales, los pacientes con trasplante antes de 1995, los individuos con infección por VIH, los pacientes con falla renal crónica y en hemodiálisis, las personas que viven en prisión, las personas con tatuajes o *piercings* realizados en condiciones no higiénicas, las personas que viven en hacinamiento, el personal de la salud, los usuarios de drogas endovenosas y las personas con prácticas sexuales de alto riesgo.⁹

Se han publicado diferentes guías para el tratamiento de esta enfermedad, pero el tratamiento con los medicamentos pangenotípicos ha simplificado en gran medida el tratamiento. Dado que los genotipos prevalentes en México incluyen 1, 1a y 1b, 2 y 3, el tratamiento con estos medicamentos pangenotípicos puede lograr la erradicación de casi 100% del virus en los pacientes sin tratamiento previo, incluso con tratamiento de dos meses con una sola toma de tres tabletas por la mañana. Esto se logra en los sujetos vírgenes al tratamiento o con tratamiento previo sin cirrosis.

El tratamiento consiste en la combinación de glecaprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4A) con pibrentasvir (inhibidor de la proteína viral NS5A) durante ocho semanas. La otra alternativa es el sofosbuvir (inhibidor de la nucleótido polimerasa NS5B) combinado con velpatasvir (inhibidor de la NS5A) durante 12 semanas.

La hepatitis C es una enfermedad curable y prevenible, pero hasta ahora no hay una vacuna que prevenga la infección por el VHC.

En un paciente con infección crónica por VHC es necesario establecer el diagnóstico mediante la carga viral y saber el estadio de la enfermedad, ya que aunque el paciente tenga cirrosis compensada puede recibir tratamiento con los medicamentos pangenotípicos mencionados, y los que ya tienen cirrosis deberían recibir cualquiera de los dos medicamentos durante tres meses.

Recientemente, durante el Congreso Internacional de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, la Organización Mundial de la Salud publicó una puesta al día de las guías acerca de la infección por VHC, con nuevas recomendaciones para el tratamiento de los adolescentes y los niños que simplifica el servicio de entrega y de diagnóstico. De acuerdo con los datos de 2019, 58 millones de personas sufren infección crónica por VHC, lo que da como resultado alrededor de 400 000 muertes cada año. En 2016 la Organización Mundial de la Salud estableció una meta ambiciosa que pretendía eliminar las hepatitis virales B y C como un problema de salud pública para 2030. Como se mencionó, se ha progresado mucho en algunos países, pero existe una sobreposición entre el tratamiento y el diagnóstico. En 2019 sólo 21% de los 58 millones de personas con hepatitis crónica fueron diagnosticadas y sólo 13% fueron tratados.

El tratamiento se ha simplificado para los niños y los adolescentes, y por primera vez se ha recomendado para éstos y los niños de hasta tres años de edad. Igual que en los adultos, se recomiendan los medicamentos de acción directa, como sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir, para tratar a estos pacientes.¹⁰

REFERENCIAS

1. Polaris Observatory CHUB Collaborators: Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015; a modelling study. The Polaris Observatory CHUB Collaboration. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
2. **Saraswat V, Norris S, de Knecht RJ, Sánchez AF, Sonderup R et al.**: Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries. *J Viral Hepat* 2015;2(Suppl 1):6–25.
3. **Lazarus JV, Saafred HK, Thurz MR et al.**: The—microelimination approach to eliminating hepatitis C: strategic and operational consideration. *Semin Liver Dis* 2018;38:181–192.
4. EASL: Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
5. **Spengler U**: Direct antiviral agents (DAA), a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther* 2018;183:118–126.

6. **Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL et al.:** Sofosvubir, velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–2146.
7. European Association for the Study of the Liver: Recommendations on treatment of hepatitis C. Final update series. *J Hepatol* 2020;73:1170–1217.
8. **Masarone M, Persico M:** Hepatitis C virus infection and non–hepatocelular malignancies in the DDA era: a systemic review and metaanalysis. *Liver Int* 2019;39:1292–1306.
9. **Wolpert BE, Muñoz HO, Kershenobich SD:** Coalición para el estudio de la hepatitis C en México. *Salud Páb Méx* 2019;61:212–216.
10. World Health Organization: *WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics.* 2022.

Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en subgrupos específicos de población

Enrique Wolpert Barraza

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de hepatitis C crónica en México va de 0.3 a 0.4%, es decir, existen alrededor de 400 000 pacientes con viremia con enfermedad activa. En México se debe hacer el mayor esfuerzo para identificarlos y tratarlos hasta obtener una respuesta viral sostenida (RVS), evitar su deserción y en algunos casos impulsar las medidas preventivas que eviten la reinfección; este proceso debe ser muy ágil, sencillo y fácil de entender, tratando que las pruebas confirmatorias de virus de la hepatitis C (VHC)–RNA, el inicio del tratamiento y las citas subsecuentes sean en el menor tiempo posible. El tratamiento de estos pacientes idealmente debería ser dado por médicos internistas entrenados e incluso médicos generales, y no únicamente por gastroenterólogos y hepatólogos.

Con los nuevos antivirales directos de última generación ya no existen los casos difíciles de tratar, y el tratamiento se ha simplificado de tal forma que en la mayoría de los casos (más de 95%) se logra la obtención de una respuesta viral sostenida y la curación del paciente siempre y cuando no haya desarrollado cirrosis hepática. Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes que representan problemas específicos tanto en el diagnóstico como en su manejo.

1. Pacientes con hepatitis C crónica con cirrosis descompensada.
2. Pacientes con coinfección con virus de la hepatitis B y VHC.
3. Personas usuarias de drogas ilícitas o fármacos de aplicación endovenosa.
4. Individuos privados de la libertad.
5. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

Este grupo constituye el mayor reto en cuanto al manejo, ya que la respuesta viral sostenida sólo se obtiene entre 85 y 95% de los casos, en comparación con más de 95% en los pacientes con cirrosis estable con clasificación Child A, y una vez eliminado el virus estos pacientes deben seguir bajo la vigilancia del servicio de gastroenterología y hepatología para evaluar las complicaciones de la cirrosis que se puedan presentar, incluido el carcinoma hepatocelular. La utilidad del tratamiento antiviral en estos pacientes ha sido demostrada. La obtención de una RVS mejora la escala de Child y el modelo de enfermedad hepática en etapa terminal, lo que permite que una tercera parte de ellos sean eliminados de la lista de espera para trasplante de hígado. Algunos pacientes con cirrosis descompensada están muy sintomáticos y sufren hipertensión portal, encefalopatía hepática, desnutrición con hipoalbuminemia, ascitis y cansancio extremo, por lo que deben ser valorados cuidadosamente los que serán tratados y aquellos en los que es mejor esperar a que mejoren sus condiciones generales. Específicamente los pacientes con una puntuación mayor de 20 del modelo de enfermedad hepática en etapa terminal quizá no deben ser tratados, sino hasta después de haber recibido un trasplante de hígado.

Los pacientes con cirrosis descompensada en quienes se obtiene una RVS deben seguir bajo vigilancia en los servicios de hepatología, ya que el riesgo de presentar complicaciones adicionales de la cirrosis, como el carcinoma hepatocelular, persiste. En caso de deterioro y progresión de la insuficiencia hepática o la aparición de carcinoma a pesar de la RVS se debe considerar el trasplante de hígado.¹

Hay que recordar que los inhibidores de proteasa están contraindicados, ya que por metabolizarse exclusivamente en el hígado pueden causar hepatotoxicidad en los pacientes con cirrosis avanzada, por lo que sólo se debe utilizar la combinación de antivirales directos, como sofosbuvir, e inhibidores de NS5A, como ledipasvir, daclatasvir y velpatasvir.

A muchos pacientes con cirrosis descompensada se les puede ofrecer un tratamiento curativo con trasplante de hígado seguido de la administración de antivirales directos, los cuales han demostrado una respuesta viral sostenida mayor de 98% con diferentes combinaciones.

Los informes iniciales basados en estudios retrospectivos no controlados que relacionaban el tratamiento con antivirales directos con un mayor riesgo de sufrir carcinoma hepatocelular o su recurrencia no han sido confirmados, por lo que estos pacientes deben recibir tratamiento. Los pacientes con hepatitis C crónica y hepatocarcinoma tienen una respuesta viral sostenida que oscila entre 74 y 94%;

en ellos la decisión de tratamiento tiene que ser individualizada según sean o no candidatos a trasplante de hígado.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON COINFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VIRUS DE LA HEPATITIS C

El tratamiento antiviral en estos pacientes se administra de la misma manera que en los que sólo tienen una de las infecciones; sin embargo, hay que estar conscientes de que con los esquemas terapéuticos que curan la hepatitis C y suprimen la hepatitis B puede ocurrir una interacción medicamentosa. Las concentraciones en sangre de tenofovir se pueden elevar con los regímenes que contengan sofosbuvir y se pueden observar otras interacciones con la administración de ribavirina y lamivudina. Se han descrito casos de reactivación —incluso muy grave— de la hepatitis B con la administración de antivirales directos para hepatitis C a pesar de que el tratamiento es muy breve, por lo que estos pacientes coinfectados deben tener un manejo previo de la hepatitis B con una carga viral indetectable de DNA—virus de la hepatitis B antes de iniciar el manejo de la hepatitis C, y deben continuar con los análogos de nucleósidos o nucleótidos para mantener una carga indetectable del virus B.

PERSONAS USUARIAS DE DROGAS ILÍCITAS O FÁRMACOS DE APLICACIÓN ENDOVENOSA

Uno de los problemas que se enfrentan en México es la atención de los pacientes con hepatitis C adquirida por el consumo de drogas ilícitas o fármacos de aplicación intravenosa que comparten agujas y jeringas contaminadas. Si bien se dispone de pocos estudios en el país, se sabe que hay alrededor de 3.8 millones de personas que se inyectan drogas; en ellas no sólo la prevalencia es muy alta, sino que si estos casos son detectados, tratados y curados con los nuevos medicamentos, se pueden reinfectar si continúan con las mismas prácticas de riesgo. En un estudio realizado en dos ciudades fronterizas del norte del país se documentó que la prevalencia de hepatitis C en las personas que habían utilizado drogas endovenosas por más de dos años era extraordinariamente elevada.² Por otra parte, estos pacientes, además de la infección por el virus de la hepatitis C, pueden tener también infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B, lo que representa otro reto para su manejo (figura 8–1).

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EUA han señalado que 38% de los pacientes con hepatitis C actuales forman parte del grupo de



Figura 8–1. Entre 50 y 80% de las personas adictas son positivas al virus de la hepatitis C en el transcurso del primer año. Hay 100% de seroconversión a los ocho años de exposición.

sujetos adictos a drogas. Este problema es global, pero algunos países, como Australia, han demostrado que es posible disminuir la prevalencia a casi la mitad de los casos (de 43 a 25%) y lograr la curación de los pacientes si hay un fácil acceso a los nuevos antivirales.³

En estos pacientes y en otros grupos poblacionales con hepatitis crónica por VHC, como los que también tienen infección por VIH, los hombres que tienen sexo con hombres y los que están privados de su libertad, la obtención de una RVS representa una parte importante en su atención; sin embargo, el problema no termina ahí, pues se requieren medidas extremas de prevención para evitar la reinfección. La continuidad de la atención (*continuum of care*) es un concepto integral que involucra un sistema de salud que vigila, aconseja y acompaña al paciente a través del tiempo con una gama de servicios en todos los niveles de atención.¹

PERSONAS PRIVADAS DE LA LIBERTAD

Este grupo de población se ha considerado también de alto riesgo para contraer la infección por VHC. En EUA se calcula que 17% de los reclusos pueden estar infectados, y hasta antes de 2018 solamente entre 1 y 3% recibían tratamiento. Esto cambió cuando el 1 de julio de 2018 los legisladores del estado de California aprobaron un presupuesto de más de 100 millones de dólares para tratar a más de 22 000 reclusos con el virus de la hepatitis C, lo que les permitió recomendar a toda la Unión Americana el diagnóstico y el tratamiento de las personas encarceladas que tienen hepatitis C.

En un estudio hecho en las prisiones de la ciudad de México se encontró una prevalencia global de anti-VHC de 3.3%, pero esta cifra aumentaba significativamente hasta 43.1% en los prisioneros con historia de inyección de drogas por vía endovenosa. Los reclusos con hepatitis C tenían más tatuajes y compartían jeringas y agujas para la inyección de drogas en mayor proporción que los reclusos no infectados.⁴

En 2019, antes del inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, la Secretaría de Salud del Estado de México inició el estudio de 28 000 internos en los centros penitenciarios, y se comprometió a dar tratamiento y vigilar la evolución de todos los pacientes infectados con hepatitis C.

MUJERES EMBARAZADAS O LACTANTES

La hepatitis C representa un riesgo menor durante el embarazo tanto para la madre como para el producto, excepto si la mujer tiene ya cirrosis hepática o coinfección con el VIH. Se ha informado un mayor riesgo de ruptura prematura de las membranas y de diabetes gestacional en las mujeres con hepatitis C, así como fluctuaciones de los niveles de aminotransferasas y carga viral, que carecen de significado clínico.

La transmisión perinatal de hepatitis C ocurre sólo entre 0.5 y 8% de las mujeres embarazadas con hepatitis C, pero estos casos, si bien son escasos, representan el mayor número de hepatitis C en los niños.

En las mujeres embarazadas con coinfección con VHC y VIH el riesgo de transmisión perinatal es mayor. La lactancia materna no está contraindicada, a menos que el riesgo de exposición sea elevado por lesiones en la piel del pezón o la areola.

A diferencia de lo que ocurre en las mujeres embarazadas con hepatitis B, no hay evidencia de que el parto natural o por cesárea influya en el riesgo de transmisión vertical, y la alimentación al seno materno no está contraindicada.

Qué se requiere hacer en México para eliminar la hepatitis C en la población⁴

La pandemia por el virus SARS-CoV-2, causante del COVID-19 que ha provocado el mayor problema de salud pública global en el último siglo, ha desviado la atención de las autoridades de salud y de la sociedad en general del grave problema que también representan las hepatitis por virus, principalmente por los virus B y C, y puede alejar del cumplimiento de los objetivos de la Organización

Mundial de la Salud de eliminar para 2030 las hepatitis por virus como un problema de salud pública.^{4,5}

Se identifican cuatro puntos fundamentales a realizar:

1. Hacer efectivo el plan nacional para la detección, el tratamiento y la evolución de los pacientes con hepatitis C elaborado por la autoridades de salud con la colaboración de la Coalición para Eliminar la Hepatitis C en México y la Fundación Mexicana para la Salud Hepática.
2. Construir el censo nominal de hepatitis C.
3. Hacer las pruebas de escrutinio y la confirmación en su caso en los subgrupos poblacionales.
4. Dar acceso a todos los pacientes con hepatitis C a los nuevos antivirales directos.

REFERENCIAS

1. **Oluwaseun F, Sulkowski *et al.***: Extended hepatitis C care continuum. Preserving the benefits of HCV cure. *J Hepatol* 2017;66:267–269.
2. **White EF, Garfein RS, Brouwr KC *et al.***: Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the US. *Salud Púb Méx* 2007;49:165–172.
3. **Iversen J *et al.***: Association between rapid utilization of direct hepatitis C antivirals and decline in the prevalence of viremia among people who inject drugs in Australia. *J Hepatol* 2019;70:33–39.
4. **Wolpert BE, Kershenobich SD, Guerrero GJE, de La Torre RA**: Micro-elimination of hepatitis C in low- and middle-income settings: challenges and windows of opportunity. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;19(2):38–40.
5. **Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E *et al.***: Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021;74(1):31–36.

Conceptos actuales en hepatitis delta

Rosalba Moreno Alcántar

El virus de la hepatitis delta (VHD) fue descrito en la década de 1970 por Rizzetto y col. en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Es el virus más pequeño conocido para infectar a los seres humanos, consistente en RNA circular monocatenario que es responsable de causar la hepatitis viral más agresiva y se asocia a presentaciones de falla hepática aguda, hepatitis fulminante y progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La partícula del VHD presenta una envoltura lipídica en la que se encuentra presente el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y una ribonucleoproteína constituida por el genoma RNA que se dobla sobre sí mismo y forma una estructura cilíndrica.

El VHD es un virus defectuoso porque no codifica sus propias proteínas de envoltura y requiere la presencia del VHB para el ensamblaje, la replicación y la transmisión del virión.¹

Por lo tanto, los pacientes que presentan infección por VHD siempre tienen una infección simultánea con el VHB, adquirida como coinfección —al mismo tiempo— o como sobreinfección del VHB crónico y posteriormente el VHD.

Se sabe que la coinfección crónica por VHB/VHD se asocia a un resultado desfavorable y que los pacientes desarrollan cirrosis hepática, insuficiencia hepática y finalmente carcinoma hepatocelular entre 5 y 10 años. Recientemente se reportó un estudio de 337 pacientes con positividad anti-VHD, de los cuales 233 tenían viremia de RNA del VHD y 91 no la tenían, con un seguimiento medio de 6.5 años. Los riesgos a largo plazo de eventos relacionados con el hígado (es decir, carcinoma hepatocelular, descompensación hepática o muerte/trasplante relacio-

nado con el hígado) fueron 3.8 y 2.6 veces mayores en los pacientes con viremia del VHD y en aquellos sin viremia, respectivamente.

Entre los pacientes con viremia del VHD sin cirrosis basal el riesgo acumulado de estar libre de cirrosis hepática o eventos relacionados con el hígado fue de 81.9 y 64.0% después de 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente. Esto corresponde a una tasa de incidencia de 0.04 casos por persona/año.²

Si bien es clínicamente indistinguible de la infección aguda por VHB, la infección por VHD se ha asociado a un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda, especialmente en los usuarios de drogas intravenosas. En 90 a 95% de los pacientes con coinfección aguda por VHD y VHB se eliminan las infecciones espontáneamente. Por el contrario, la adquisición del VHD como una sobreinfección casi siempre resulta en una infección crónica por VHD.

La infección crónica por VHD, definida como viremia por VHD, dura más de seis meses con una frecuencia que resulta en un curso clínico grave. La coinfección crónica por VHD-VHB progresa a cirrosis en 70 a 80% de los pacientes entre 5 y 10 años después del diagnóstico. En comparación con la infección por VHB, la infección crónica por VHD se asocia a un riesgo de carcinoma hepatocelular entre tres y seis veces mayor.³

Aunque se desconoce la prevalencia exacta, se estima que casi 1% de la población mundial puede estar infectada. Alrededor de 5% de las personas infectadas con el virus de la hepatitis B (VHB) tienen infección por VHD.

Existe una variación regional, por lo que el VHD es endémico en muchas áreas, incluyendo Mongolia y otras partes de Asia, África, Europa Meridional, Europa Oriental, Medio Oriente y Brasil. Se han descrito ocho genotipos del VHD que difieren en cuanto a su distribución geográfica y el cuadro clínico asociado.

El genotipo VHD-1 se asocia a cuadros de infección crónica de moderados a graves con una distribución global, pero con predominio en EUA, Europa y Medio Oriente, y en menor proporción en Rusia, África, Asia y Brasil. Los genotipos VHD-2 y VHD-4 son más prevalentes en Asia, y causan un cuadro clínico más leve que el VHD-1. El VHD-3 se localiza principalmente en la cuenca amazónica y se ha asociado a un riesgo mayor de falla hepática aguda.¹ Los genotipos VHD-5, VHD-6, VHD-7 y VHD-8 circulan en África, aunque el VHD-8 se reportó también en Brasil.⁴⁻⁷

Sin embargo, de los individuos que fueron positivos a HBsAg entre 36 y 37.6% de los usuarios de drogas intravenosas y 17% de los individuos con comportamiento sexual de alto riesgo tenían viremia del VHD.⁸

Aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados acerca de la detección de la infección por VHD, se recomienda identificar la presencia de infección por VHD en los individuos positivos a HBsAg con uno o más de los siguientes factores de riesgo: VIH, uso de drogas intravenosas, hombres que tienen relaciones sexuales

con hombres, personas en riesgo de enfermedades de transmisión sexual e inmigrantes de zonas endémicas del VHD.

Las personas con niveles elevados de alanina aminotransferasa y niveles bajos de DNA del VHB también pueden ser considerados para la detección del VHD. El cribado se realiza mediante pruebas de anticuerpos inmunoglobulina G del VHD; si es positivo, el RNA del VHD confirma la infección activa. Existen tratamientos eficaces para controlar la hepatitis B y curar la hepatitis C, pero aún no están disponibles para la hepatitis D, por lo que el tratamiento del VHD es un desafío, ya que la única opción disponible actualmente es el interferón alfa pegilado (peg-IFN- α).

Se recomienda el tratamiento para el VHD en la fase crónica, mediante un ciclo de 12 meses de interferón alfa pegilado administrado por vía subcutánea semanalmente en los pacientes con RNA del VHD detectable y un nivel elevado de alanina aminotransferasa. Sin embargo, las respuestas sostenidas, definidas como el nivel sérico indetectable de RNA del VHD a los seis meses después del tratamiento, son bajas (de 25 a 30%), y las tasas de recaída son altas. Los pacientes con infección crónica por VHD y descompensación hepática pueden ser considerados para trasplante de hígado.

Los nuevos objetivos farmacológicos para la infección por VHD incluyen la inhibición de la secreción de HBsAg, la inhibición de la farnesiltransferasa para interferir con el ensamblaje viral y la inhibición de entrada del VHD en los hepatocitos. El punto final ideal para cualquier terapia anti-VHD sería la seroconversión del anti-HBs con eliminación de la replicación del VHD, por lo que medir el RNA del VHD en los pacientes positivos sería una alternativa; sin embargo, dado el alto riesgo de recaídas virológicas después de las 24 semanas del tratamiento, actualmente se sugiere que una disminución ≥ 2 log UI/mL del RNA del VHD junto con la alanina aminotransferasa normal también sean criterios de valoración secundarios razonables. Para cumplir con estos criterios es importante confiar en el RNA del VHD comercialmente disponible, validado y estandarizado por la Organización Mundial de la Salud.^{9,10}

La razón por la que el VHD no forma parte de las terapias antivirales convencionales radica en su estructura particular.¹ El genoma del VHD es demasiado pequeño para codificar las proteínas necesarias para su propia replicación; se apoya en la organización replicativa del hepatocito y requiere el HBsAg para entrar en las células hepáticas y diseminar la infección. Por lo tanto, el ciclo de replicación del VHD no se ve afectado por los medicamentos convencionales que se dirigen a los procesos comunes de replicación viral, como los inhibidores de la polimerasa viral utilizados en las infecciones por VHB y VHC.

Las nuevas opciones terapéuticas se dirigen a las interacciones del VHD con el HBsAg o el huésped infectado, con el fin de privar al virus de funciones extrínsecas críticas para su ciclo de replicación.

Tres nuevos compuestos anti-VHD que atacan estos factores son el inhibidor de entrada —la bulevirtida—, el inhibidor de la prenilación —el lonafarnib (LNF)— y el polímero de ácido nucleico REP2139Ca.

La bulevirtida, antes denominada myrcludex B, fue aprobada en 2020 en Europa con el nombre comercial de Hepcludex®; es un lipopéptido administrado por vía subcutánea que imita al receptor NTCP hepático con unión al receptor extendido (RBD) del L-HBsAg, inhibiendo la entrada de VHB/VHD en los hepatocitos.

La bulevirtida en una dosis de 2 mg por vía subcutánea todos los días en combinación con (fuera de etiqueta) peg-IFN- α durante 48 semanas o como monoterapia con una duración más larga puede permitir respuestas virológicas en una proporción sustancial de pacientes.

El LNF es un inhibidor de la farnesiltransferasa administrado por vía oral, que bloquea la prenilación de L-HDAG, mostrando una acumulación intracelular en el complejo ribonucleoproteico y una reducción dependiente de la dosis de RNA del VHD en suero. Para optimizar la relación riesgo-beneficio de este régimen el LNF se combinó con ritonavir para lograr una exposición sistémica más alta (cuatro o cinco veces), mejorando su tolerabilidad gastrointestinal, y con peg-IFN- α para lograr una inhibición más profunda de la replicación viral y los niveles de HBsAg.

Los polímeros de ácido nucleico de fosforotioato son oligonucleótidos con un amplio espectro de actividad inhibidora contra varios virus, cuyo mecanismo en el VHD aún se desconoce. En el estudio fase 2 de REP2139Ca por vía intravenosa una vez por semana durante 15 semanas, seguidas de 15 semanas con 250 mg de REP2139Ca más peg-IFN- α , seguido de 33 semanas con monoterapia de peg-IFN- α (63 semanas de tratamiento en general), con un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento se observó que 42% de los pacientes tenían HBsAg negativo, 42% anti-HBs positivo, 58% DNA del VHB < 10 UI/mL y 58% RNA del VHD negativo.

Sin embargo, a pesar de estos resultados alentadores y las buenas tasas de respuesta, se requerirán ensayos fase 3 (en curso para LNF) para su evaluación final y posible aprobación.^{9,10}

REFERENCIAS

1. Botelho SLF, Pinheiro A, Vasconcelos M, de Oliveira SA, Villalobos SJM *et al.*: Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology* 2017;14:177.
2. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS *et al.*: Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology* 2020;72:1177-1190.
3. Brancaccio G, Fasano M, Grossi A, Santantonio TA, Gaeta GB: Resultados clínicos en pacientes con hepatitis D, cirrosis y replicación persistente del virus de la hepatitis B, y que

- reciben tenofovir o entecavir a largo plazo. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(8):1071–1076.
4. **Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM et al.:** Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68:512–521.
 5. **Botelho SLE, Souza VD, de Oliveira SA, Cunha PAV, Villalobos SJM:** Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: isolation of HDV genotype-1 in the Western Amazon region of Brazil. *Intervirology* 2015;58:166–171.
 6. **Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC et al.:** Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1447–1450.
 7. **Miao Z, Zhang S, Ou X et al.:** Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis* 2020;221(10):1677–1687.
 8. **Mahale P, Aka PV, Chen X et al.:** Hepatitis D viremia among injection drug users in San Francisco. *J Infect Dis* 2018;217(12):1902–1906.
 9. **Urban S, Neumann HC, Lampertico P:** Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut* 2021;70:1782–1794.
 10. **Lok AS, Negro F, Asselah T, Farci P, Rizzetto M:** Endpoints and new options for treatment of chronic hepatitis D. *Hepatology* 2021;74(6):3479–3485.

Actualidades en hepatitis B

Nayelli Cointa Flores García

GENERALIDADES

El virus de la hepatitis B (VHB) afecta aproximadamente a 257 millones de personas a nivel mundial; la infección por este virus puede culminar en la progresión hacia cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, que representan problemas de salud pública, dado que, por ejemplo, ocurren 887 000 muertes al año por las complicaciones de la hepatitis B.

A pesar de que existe un programa de vacunación contra el VHB, el acceso y la cobertura reales en nuestro país no son universales; asimismo, aunque la vacunación es la mejor medida de prevención, los tratamientos actuales son efectivos para inhibir la replicación viral y para disminuir las complicaciones de la hepatitis B crónica, pero no son curativos.¹

La prevalencia de la hepatitis B en México es baja, menor de 2%, y el porcentaje de la población portadora de HBsAg positivo es de 0.2 a 0.5%. En los sitios de baja prevalencia la infección se adquiere más frecuentemente en la vida adulta. Es importante recordar que la prueba inicial para el diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis B es la determinación del antígeno de superficie de VHB (HbsAg).²

Por otra parte, es importante considerar un aspecto en el ciclo de vida del VHB, y es que se forma el DNA circular cerrado covalentemente (DNAccc), que es de algún modo el minicromosoma en el núcleo de los hepatocitos, lo que hace difícil lograr una curación completa con el tratamiento disponible actualmente, por lo que en general se requiere medicación de por vida.

Estudios recientes de tratamiento antiviral para la hepatitis B se han enfocado en establecer una curación funcional, definida ya sea por la pérdida del antígeno de superficie del VHB, niveles indetectables de DNA viral y/o seroconversión a anticuerpos contra Ag de superficie del virus (anti-HBs). La estrategia ideal para alcanzar una curación funcional duradera o curación completa podría ser usar tratamientos combinados que tengan como blanco diferentes pasos del ciclo del VHB e inmunomoduladores.¹

INDICACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS B

El objetivo del tratamiento es disminuir el riesgo de desarrollo de cirrosis hepática, o bien la aparición de complicaciones asociadas en caso de ya padecer esta hepatopatía; disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer hepático y, como consecuencia de todo ello, evitar la necesidad de trasplante hepático o el deceso. Sería ideal conseguir la erradicación de la infección, pero si esto no es posible, se debe inhibir la replicación viral el mayor tiempo posible.

A continuación se enuncian las indicaciones para recibir tratamiento:

- Todos los adultos, adolescentes y niños con hepatitis por VHB y evidencia de cirrosis hepática compensada o descompensada deben recibir tratamiento independientemente de los niveles de transaminasas, el estatus HBeAg o los niveles de DNA VHB (carga viral).
- Se recomienda iniciar tratamiento a adultos con VHB que no tienen evidencia clínica de cirrosis, pero que tienen niveles de alanino aminotransferasa (ALT) persistentemente anormales y evidencia de replicación del VHB (DNA > 20 000 UI/mL), independientemente del estado de HBeAg.
- Deben recibir tratamiento los adultos con hepatitis HBeAg negativa, evidencia de fibrosis hepática, con transaminasas persistentemente anormales y una carga viral > 2 000 UI/mL.
- Se recomienda iniciar tratamiento a los pacientes con coinfección VHB/VIH independientemente del conteo de CD4.³

TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS B

Actualmente existen dos alternativas de primera línea para el tratamiento de la infección por VHB: nucleósidos, que pueden ser análogos nucleósidos, por ejem-

plo entecavir (ETV) 0.5 o 1 mg/día, o nucleótidos: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg/día, o tenofovir alafenamida (TAF) 25 mg/día; o bien interferón alfa pegilado (Peg- INF).

Los análogos nucleótidos son los más utilizados debido a su alto nivel de barrera de resistencia, a diferencia de otros análogos nucleótidos, como lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV) o telbivudina (TBV), que han mostrado una baja barrera a resistencia.

Su administración es por vía oral y su uso es por tiempo indefinido, muchas veces a permanencia, ya que al suspenderlos se produce recaída en un gran porcentaje de los pacientes.

Hay algunas precisiones importantes a considerar en relación con estos fármacos; el TDF está asociado con disminución de la densidad mineral ósea, daño tubular renal y síndrome de Fanconi, mientras que TAF tiene una menor concentración periférica, por lo que tiene una mayor seguridad renal y ósea, con tasas de supresión viral comparables con TDF.

En los pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 50 mL/min en tratamiento con ETV o TDF se deberá ajustar la dosis. El TAF, a diferencia de TDF, se ajusta según la función renal sólo cuando el filtrado glomerular sea menor de 15 mL/min. Por estas características se prefiere TAF en pacientes con daño renal, óseo o infecciones como VIH.^{4,5}

El interferón alfa pegilado (Peg INF - α) es un tratamiento de tiempo definido, por lo general por 48 semanas, y de aplicación subcutánea; tiene múltiples efectos adversos, como trastornos psiquiátricos, neutropenia, trombocitopenia y alteraciones tiroideas, así como descompensación hepática.⁴⁻⁶

OBJETIVOS DE LAS NUEVAS TERAPIAS

Aunque ya se he mencionado el concepto de curación, es de relevancia tener en cuenta que cualquier definición de ello debe incluir la erradicación de la infección viral crónica y también la resolución de la hepatopatía subyacente; desde luego, la erradicación viral no resolverá la enfermedad hepática cuando ya hay cirrosis.

Al final, la meta del tratamiento ideal sería la eliminación del DNAcc intrahepático, pérdida del HbsAg y lograr DNA de VHB indetectable.^{1,7}

NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS EN HEPATITIS B CRÓNICA

Una mayor comprensión del ciclo de vida del VHB y de la respuesta inmunitaria del hospedero ha conducido al desarrollo de varias aproximaciones nuevas para

tratar la hepatitis B crónica. En términos generales, estos agentes pueden ser clasificados como los que tienen un efecto antiviral directo o de manera indirecta a través de la modulación de algún factor del hospedero, o bien de la respuesta inmunitaria (inmunoterapia).¹

A continuación se mencionan algunos ejemplos de agentes terapéuticos para hepatitis B que actualmente se encuentran en desarrollo.

a. Entrada viral:

- Anticuerpos monoclonales contra proteínas pequeñas de superficie o contra pre-S1: GC1102.
- Bloqueadores reversibles o irreversibles del receptor NTCP, como el pre-S1 sintético N-acetilado: myrcludex B (bulevirtida).

b. ADNccc: inactivación del ADNccc, como el sistema CRISPR/cas9: EBT106.

c. Transcripción viral: degradación de mRNA, como AB-729, ARB-1467 y otros

d. Reforzamiento de la inmunidad innata: agonistas de los receptores *toll-like* 7: AL-034 y algunos otros.¹

CONCLUSIONES

Actualmente hay varios agentes farmacológicos en desarrollo para el tratamiento de la hepatitis B; no obstante, es importante recordar que, para tener un impacto real en la carga de la enfermedad a nivel global, cualquier régimen de tratamiento tiene que ser no sólo seguro y eficaz, sino también tolerable, fácil de administrar y asequible. Los antivirales disponibles hasta hoy satisfacen muchos de estos criterios; sin embargo, deben ser administrados durante periodos prolongados, y las tasas de curación funcional son bajas.

Por otra parte, si bien estamos en espera de nuevos tratamientos que logren la curación funcional, debemos recordar que algunos elementos esenciales en los esfuerzos para eliminar la hepatitis B incluyen una mejor cobertura de la vacunación, reducción de la transmisión vertical y mejoría en el diagnóstico y vinculación al tratamiento.

REFERENCIAS

1. **Spyrou E, Smith CI, Ghany MG:** Hepatitis B: current status of therapy and future therapies. *Gastroenterol Clin N Am* 2020;49(2):215–238.
2. **Higuera de la Tijera F et al.,** Asociación Mexicana de Hepatología, A. C.: Clinical guide-

- line on hepatitis B. *Rev Gastroenterol Méx (Engl ed)* 2021;S0375–0906(21)00061–6.
3. **Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY et al.:** Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res* 2015;121:47–58.
 4. **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP et al.:** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560–1599.
 5. **Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT et al.:** Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306.
 6. **Papatheodoridis G et al.:** Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481–1492.
 7. **Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY et al.:** Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18035.

Virus de la hepatitis E

Jonathan Aguirre Valadez, Ignacio García Juárez

GENERALIDADES

La relevancia de la infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es que se ha convertido en una de las principales hepatitis virales que afectan a los humanos a nivel mundial, principalmente en zonas geográficas en desarrollo (África y Asia).

El VHE es un RNA virus que pertenece al género *Orthohepevirus* de la familia *Hepeviridae*; consiste en cuatro especies: A, B, C y D, siendo la especie A la que se ha asociado a infecciones en humanos, y cuatro genotipos que se ha reportado que son la fuente principal de las infecciones en humanos: genotipos 1, 2, 3 y 4.

El VHE es un virus que existe en una forma con envoltura y sin ella; afecta los hepatocitos; es eliminado en las heces en su forma sin envoltura, donde es altamente contagioso, mientras que su forma en el torrente sanguíneo es la envuelta, lo que disminuye su capacidad de infección.

La infección por VHE la mayoría de las veces es asintomática y autolimitada; a nivel hepático produce infección aguda y crónica (viremia persistente más allá de seis meses) en pacientes inmunosuprimidos trasplantados; el daño hepático grave–falla hepática aguda con alta mortalidad (tasa de mortalidad de 20 a 30%) se presenta principalmente en mujeres embarazadas. La afección neurológica es relevante.

Actualmente las únicas guías–recomendaciones que existen respecto al manejo de la infección por VHE en el escenario postrasplante son las realizadas en 2017 por la Sociedad Británica de Trasplantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente 15 y 110 millones de personas están experimentando una infección reciente o en curso por VHE.

Consumir carne cruda, exponerse al suelo, transfusiones de sangre, viajar a zonas endémicas, tener contacto con perros, vivir en zonas rurales y tener menor nivel educativo han sido identificados como factores de riesgo para la infección por VHE

- 1. Países en desarrollo:** en estos países las infecciones por VHE son producidas principalmente por los genotipos 1 y 2. Una de las principales formas de transmisión en gran cantidad de personas es por brotes transmitidos por agua contaminada.
- 2. Países desarrollados:** en estos países los genotipos 3 y 4 son los predominantes; son infecciones zoonóticas, principalmente asociadas a consumo de carne de cerdo; la seroprevalencia aumenta con la edad.

TRANSMISIÓN

Los genotipos 1 y 2 están restringidos a infección en humanos, con transmisión por agua contaminada con materia fecal o transmisión maternofetal; producen cuadros de hepatitis aguda, y se reportan más frecuentemente en países en desarrollo.

Por otro lado, los genotipos 3 y 4 son enfermedades zoonóticas, y se ha identificado una serie de hospederos, entre los cuales los humanos somos uno de ellos (cerdos, jabalíes, cabras, vacas, ciervos y camellos, entre otros). Estos genotipos pueden producir hepatitis crónica en pacientes inmunosuprimidos, en especial receptores de trasplante de órganos; el consumo de carne cruda o poco cocida es la principal forma de transmisión de estos genotipos.

Otras formas de transmisión son productos sanguíneos (transfusiones) principalmente en Europa y animales de casa (mascotas). Debido a que los pacientes con viremia por VHE son en su mayoría asintomáticos, se deben instaurar políticas de tamizaje en los productos sanguíneos.

Los pacientes trasplantados pueden adquirir la infección por el virus de la hepatitis E pretrasplante (causa de la descompensación de un paciente con hepatopatía crónica previa, causa de la cirrosis hepática) o postrasplante de órgano sólido (al recibir productos sanguíneos contaminados, órganos portadores de infección, o consumo de productos derivados de carne de cerdo, crudos o que han sido poco cocinados).

Cuadro 11–1. Diferencias de la infección por el virus de la hepatitis E en población dependiendo de su estado inmunitario

	Inmunocompetente	Inmunosuprimido
Presentación	La mayoría de las veces asintomático (2 a 5% sintomático)	Rara vez sintomático
ALAT al diagnóstico	De 1 000 a 3 000 UI/L	300 UI/L mínima elevación en crónicos
VHE genotipo	Genotipo 1, 2, 3 o 4	Sólo el genotipo 3 se ha reportado en esta población asociado a cronicidad
Diagnóstico VHE	Positivización de IgG e IgM PCR es positiva en 75%	El diagnóstico serológico puede no establecerse, nunca ser positivo El diagnóstico se establece con PCR
Pronóstico–evolución	Hepatitis con resolución Mortalidad G1: de 0.5 a 4% vs. embarazadas: de 25 a 30%	Infección crónica en 60% de los pacientes, 10% desarrollan cirrosis hepática
Tratamiento	Se ha hecho uso de ribavirina en pocos pacientes que presentan daño hepático grave	Ribavirina–interferón, se recomiendan tratamientos de tres meses con ribavirina

VHE: virus de la hepatitis E; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; ALAT: alaninoaminotransferasa.

CUADRO CLÍNICO

Hepatitis aguda (cuadro 11–1)

Independientemente del genotipo, la infección por VHE produce un cuadro clínico autolimitado, la mayoría de las veces asintomático, pero puede cursar con un espectro de manifestaciones clínicas amplio, asintomático, cuadro de hepatitis aguda clínicamente manifiesta, hasta casos graves, como falla hepática aguda, que se asocia a tasa de mortalidad de 0.2 a 4%, o bien un curso crónico en pacientes inmunosuprimidos.

El periodo de incubación va de dos a cinco semanas; en países desarrollados la mayoría de los casos son asintomáticos (90%); cuando son sintomáticos 43% de los casos presentan ictericia, asociados a síntomas inespecíficos como astenia, diarrea, artralgias, fiebre, dolor abdominal y vómito; en estos casos existe daño hepatocelular demostrado por elevación de transaminasas en los rangos de miles (usualmente de 1 000 a 3 000 UI/L); asociado a esto existe elevación de bilirrubinas, que puede durar de semanas a meses; una vez normalizada la bioquímica hepática no debe existir elevación de los marcadores de daño hepático (rebote). Es una infección autolimitada que puede durar entre cuatro y seis semanas. No

se han reportado formas crónicas en pacientes inmunocompetentes, y después de la resolución se desarrolla inmunidad en contra del virus; sin embargo, puede existir reinfección.

Las formas agudas graves se presentan más frecuentemente en mujeres embarazadas que son infectadas por el VHE genotipo 1, con gran impacto en la salud y la mortalidad materna, fetal y neonatal, con tasas de mortalidad de hasta 25%.

En el caso de la infección por VHE genotipos 3 y 4, pueden producir hepatitis aguda sintomática, principalmente en hombres de mediana edad o en ancianos (en menos de 5% de los casos).

Hepatitis crónica

Esta forma clínica se ha descrito principalmente con la infección por VHE genotipo 3 y en menor medida por el genotipo 4 en pacientes inmunosuprimidos, como pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (se desarrolla en 2/3 de los pacientes infectados), pacientes con VIH, enfermedades hematológicas malignas bajo tratamiento quimioterapéutico o pacientes con enfermedades reumatológicas en tratamiento inmunosupresor. Se define como la persistencia de viremia más allá de tres a seis meses de la infección aguda.

La infección crónica es atribuida principalmente a los genotipos de transmisión zoonótica (3 y 4), siendo el consumo de productos animales infectados la principal vía de contagio, por lo que en Europa a los pacientes inmunosuprimidos se les aconseja evitar alimentos de carne de cerdo crudos o poco cocinados.

En trasplante hepático, pacientes inmunosuprimidos

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, siendo la fatiga el principal síntoma; se presentan con alteración de la bioquímica hepática, predominio de alteración de transaminasas y gamma-glutamil transpeptidasa (cuadro 11-1). Los pacientes con inmunosupresión pueden mostrar la serología contra el VHE negativa (ambos IgG e IgM) a pesar de ser pacientes con viremia persistente, por lo que estos pacientes deben ser diagnosticados con pruebas que evalúen el material genético del virus (PCR) en sangre y/o en heces.

En dos tercios de los pacientes se desarrollará hepatitis crónica; los pacientes con infección por genotipo 3 mostrarán una progresión rápida de la fibrosis hepática que puede llevar al desarrollo de cirrosis; la fibrosis puede mejorar en caso de eliminación del virus. Se han asociado la presencia de linfopenia y el uso de tacrolimus como terapia inmunosupresora al desarrollo de infección crónica en esta población.

La biopsia hepática del injerto muestra daño hepático que progresa a fibrosis de forma rápida con 10% de los pacientes evolucionando a cirrosis hepática postrasplante (entre tres y cinco años postrasplante).

Daño hepático agudo sobre crónico

En pacientes con daño hepático crónico establecido se han reportado casos de daño hepático agudo sobre crónico (*ACLF*, por las siglas en inglés de *acute on chronic liver failure*) secundario a infección por VHE, principalmente en hombres de edad avanzada, en los que el daño agudo suele ser más grave, aunque la infección por VHE no es una causa frecuente de *ACLF*.

Sin embargo, en todo paciente con agudización de una hepatopatía crónica conocida se sugiere la búsqueda del VHE como agente causal de dicha descompensación.

Manifestaciones extrahepáticas

La infección tanto aguda como crónica por VHE se ha asociado de forma importante con manifestaciones clínicas más allá del hígado, siendo las alteraciones neurológicas las más importantes:

- **Daño neurológico:** la mayoría de los casos se han descrito en pacientes inmunocompetentes (> 90%) con genotipo 1, aunque también existen casos de afección crónica con genotipo 3; entre las enfermedades que se han asociado con la presencia del virus se mencionan neuralgia amiotrófica, síndrome de Guillain–Barré, mielitis/encefalitis, mononeuritis múltiple, parálisis de Bell, neuritis vestibular, miositis y neuropatía periférica.
- **Daño renal** asociado a crioglobulinemia persistente.
- **Otras:** tiroiditis, pancreatitis y trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS, PACIENTES TRASPLANTADOS

Existen tres métodos basados en pruebas diferentes para el diagnóstico de la enfermedad: anticuerpos contra el VHE (IgG e IgM), determinación de antígenos de la cápside del VHE y determinación del material genético del virus por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (cuadro 11–2).

Cuadro 11–2. Diferentes pruebas diagnósticas de infección por el virus de la hepatitis E

Prueba	Tiempo desde la infección para hacerse positiva	Duración y utilidad clínica	Sensibilidad	Especificidad	Comentarios
Anti–VHE IgM	Cuatro semanas	De seis a nueve meses	Inmunocomprometidos: 85 a 87.5% Inmunocompetentes: de 80 a 90%	> 99.5%	Usualmente la primera prueba a considerar en inmunocompetentes
Anti–VHE IgG	Cuatro semanas	Años	Inmunocomprometidos: 80 a 90% Inmunocompetentes: 15 a 45%	89 a 98%	Usualmente para estudios seroepidemiológicos
Antígeno–cápside VHE	Dos semanas	De cuatro a cinco semanas	De 88 a 99%	100%	Bajo costo, considerar para tamizaje de productos sanguíneos
RNA VHE (PCR) sangre y heces	Dos semanas	De cuatro a cinco semanas	–	–	Prueba estándar de oro, útil en inmunocomprometidos

- **Respuesta inmunitaria–anticuerpos:** después del contacto con el VHE existe una respuesta de anticuerpos IgM seguida de la producción de anticuerpos IgG; estos últimos son detectados después de meses o años de la primoinfección.
- **Detección de antígenos:** es menos sensible que los anticuerpos; sin embargo puede ser un método más rápido y accesible para la identificación de la infección aguda por VHE.
- **Identificación de RNA del VHE (PCR):** se detecta en sangre y en heces: método muy importante para el diagnóstico y el monitoreo del curso de la enfermedad; el RNA viral puede ser detectado varias semanas antes de las manifestaciones clínicas de la infección. El RNA del VHE no persiste en el plasma de los pacientes inmunocompetentes; su detección en sangre dura en promedio ocho semanas y posteriormente es indetectable; la presencia del RNA en heces continúa después de la eliminación del RNA en plasma.

La infección crónica se presenta en pacientes inmunosuprimidos; las infecciones persistentes por VHE pueden ser confundidas en este contexto con daño hepático inducido por fármacos (principalmente cuando existen fármacos potencialmente hepatotóxicos, como en pacientes postrasplantados) o daño por injerto contra hospederio.

El diagnóstico de laboratorio de VHE persistente–crónico debe realizarse a través de la detección del propio virus, ya sea mediante pruebas de RNA de VHE o pruebas de antígeno de VHE, ya que la detección de anticuerpos en la población inmunosuprimida no es un marcador confiable de infección.

EVALUACIÓN DE LOS DONADORES PARA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

En algunos países de Europa se realiza tamizaje del VHE en todos los donadores de órganos y productos sanguíneos; esto no se realiza en México (país donde se ha establecido infección predominantemente por infección genotipos 1 y 2). La detección de virus en un potencial donador no es considerada una contraindicación absoluta para la donación, pero debe ser considerado de forma importante para la toma de decisiones clínicas. Si el paciente receptor se infecta con VHE a partir del trasplante, será manejado de acuerdo a la evolución clínica, como se mencionará en la sección de tratamiento.

TRATAMIENTO

Pacientes en lista de espera de trasplante hepático

En pacientes con cirrosis hepática la infección por VHE aguda puede favorecer descompensación aguda y desarrollar ACLF asociado a una elevada mortalidad a corto plazo.

En este escenario se recomienda el tratamiento con ribavirina; este manejo es seguro, y sólo se han reportado algunos casos de anemia que requiere reducción de la dosis. Se sugiere que el manejo de la infección aguda en pacientes en lista de espera de trasplante hepático debe considerar el uso de ribavirina sólo en caso de que la infección se asocie a aumento de mortalidad, desarrollo de hepatopatía grave o ACLF.

Presentar infección por VHE en pacientes en lista de espera de trasplante hepático no debe ser considerado contraindicación para el mismo.

Pacientes con falla hepática aguda secundaria a virus de la hepatitis E

Dependiendo de la distribución geográfica se han reportado casos de falla hepática aguda secundaria a infección aguda por VHE (0.4% de los casos en EUA y 5% en el Reino Unido). El manejo con ribavirina no se ha explorado; en caso de trasplante hepático la infección por VHE no debe ser considerada una contraindicación.

El manejo de desinfección del VHE en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido se muestra en la figura 11–1.

Daño agudo por virus de la hepatitis E

Los pacientes trasplantados de órgano sólido con infección aguda por VHE deben ser evaluados y con seguimiento adecuado, que debe incluir determinación de RNA por PCR, ya que hasta 30% de los pacientes eliminarán el virus de forma espontánea dentro de los primeros tres meses del diagnóstico; en este contexto, la disminución de la terapia inmunosupresora (cuadro 11–3) en pacientes con infección aguda o persistente puede ayudar a la eliminación del virus; sin embargo, siempre debe evaluarse y considerarse la posibilidad de rechazo agudo.

El comienzo del tratamiento con ribavirina de forma temprana puede ser considerado en caso de daño hepático grave (ictericia y prolongación de los tiempos de coagulación) o en caso de manifestaciones extrahepáticas.

Daño persistente por virus de la hepatitis E

En este caso el diagnóstico se establece por la presencia del RNA del VHE detectado en sangre o a veces tres meses después de los síntomas iniciales, elevación de enzimas hepáticas o primera determinación del RNA del VHE.

El principal estudio multicéntrico retrospectivo realizado por Kamar y col. en el año 2014 mostró que el uso de ribavirina como monoterapia puede ser eficaz en el tratamiento de la infección crónica por VHE en pacientes postrasplantados de órgano sólido; un curso de tres meses parecía ser una duración apropiada de la terapia para la mayoría de los pacientes, por lo que los pacientes con infección por VHE persistente deben recibir ribavirina con la meta de tener respuesta viral sostenida (ausencia de detección de RNA en plasma y en heces seis meses después de haber terminado el tratamiento con ribavirina). Se debe realizar una determinación de RNA en plasma y heces justo antes del inicio del tratamiento con ribavirina y a los siete días después del comienzo, ya que la disminución de la carga viral es productiva de una adecuada respuesta a los tres meses de tratamiento.

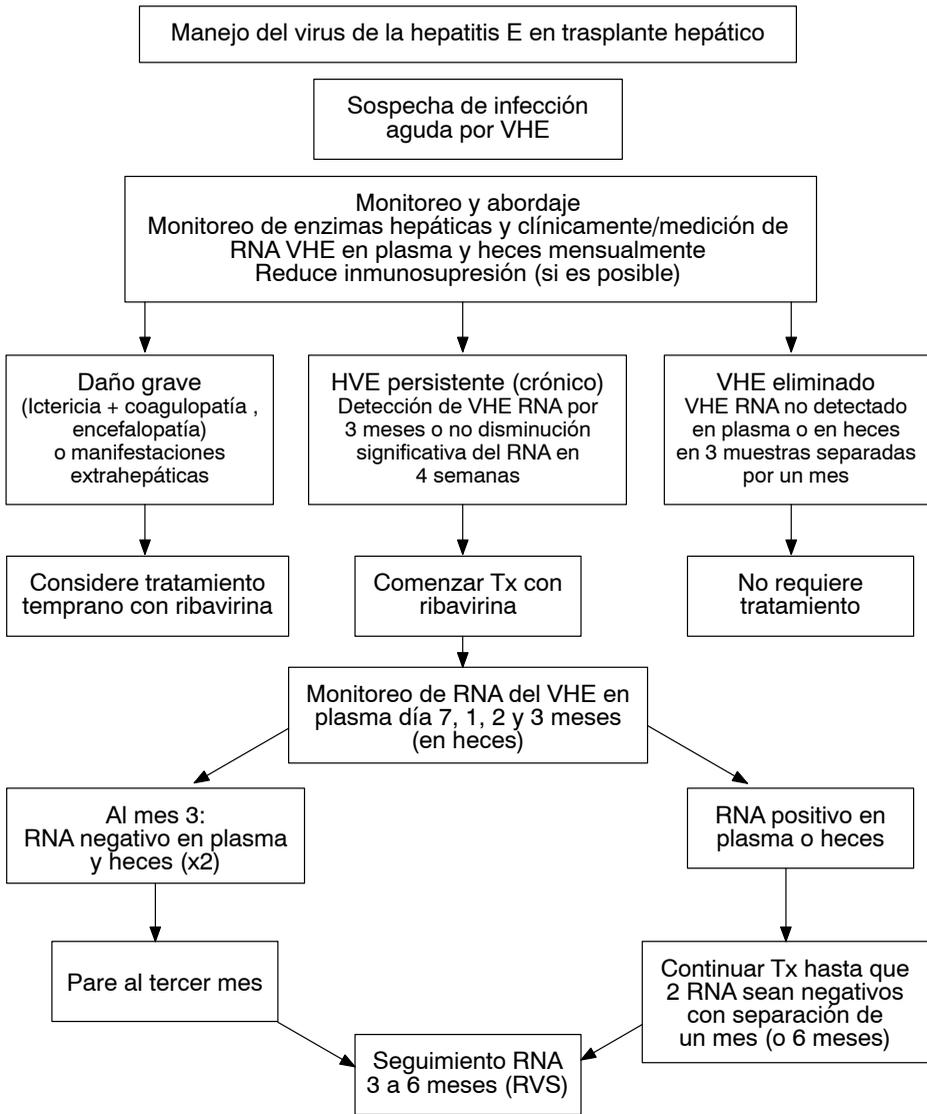


Figura 11–1. Manejo de desinfección del virus de la hepatitis E en pacientes receptores. VHE: virus de la hepatitis E; Tx: tratamiento.

El tratamiento con ribavirina en pacientes receptores de órgano sólido con infección persistente por VHE debe continuarse al menos tres meses; en la mayoría de los pacientes el tratamiento de tres a seis meses es suficiente para alcanzar respuesta viral sostenida; la mediana de la dosis de ribavirina que se ha reportado en la mayoría de los estudios es de 600 mg/día.

Cuadro 11–3. Efecto de la terapia inmunosupresora en la infección por el virus de la hepatitis E

Medicamento	Efecto <i>in vitro</i>	Efecto <i>in vivo</i>
Micofenolato de mofetilo	Inhibición del VHE	Poco claro, no se ha visto efecto en estudios pequeños
Inhibidores mTOR	Potencian realización del VHE	Niveles de RNA del VHE en pacientes con VHE persistente bajo tratamiento con mTOR
Inhibidores de calcineurina	Potencian realización del VHE	Poco claro. El uso de <i>Trachinotus carolinus</i> se ha asociado a VHE persistente
Glucocorticoides	No efecto	Desconocido

VHE: virus de la hepatitis E.

Es muy importante que la ribavirina sea administrada hasta que el RNA del VHE en heces sea negativo en dos muestras separadas por al menos un mes (por lo que se sugiere que el RNA del VHE sea determinado a los siete días de inicio de la ribavirina y posteriormente cada mes), ya que continuar positivo el RNA en heces es un factor que predice la recaída de la infección después de detener el tratamiento; debe existir monitoreo frecuente de los niveles de hemoglobina y valorar reducción en caso de anemia o efectos adversos, o iniciar uso de eritropoyetina para evitar la reducción de la dosis de ribavirina.

En caso de recaídas una vez finalizado el tratamiento los pacientes deben ser tratados con otro curso de ribavirina con dosis más altas que las utilizadas en el esquema previo; en este contexto el uso de PEG–interferón puede ser considerado; sin embargo, debe considerarse el aumento de riesgo de rechazo del injerto con el uso de este medicamento.

PREVENCIÓN

Existe una vacuna en China que es recombinante basada en la cápside del virus (Hecolin®); es efectiva para evitar la infección por VHE genotipos 1 y 4; es segura en mujeres embarazadas, pero su uso está restringido a China. No existe suficiente evidencia para recomendar su uso en pacientes potencialmente receptores de trasplante de órgano sólido, además de su pobre disponibilidad.

REFERENCIAS

1. Kar P, Karna N: A review of the diagnosis and management of hepatitis E. *Curr Treat Op-*

- tions Infect Dis* 2020.
2. **Nimgaonkar I et al.:** Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:96–101.
 3. **Kamar N et al.:** Hepatitis E virus infection. *Nature Rev* 2017.
 4. **Hakim MS et al.:** The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. *Liv Int* 2017.
 5. **Li P et al.:** The global epidemiology of hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Liv Int* 2020.
 6. **Debing Y et al.:** Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016;65:200–212.
 7. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018.
 8. **Kamar N et al.:** Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111–1120.
 9. *Guidelines for hepatitis E and solid organ transplantation: British Transplantation Society guidelines*. 1^a ed., 2017.

Abordaje del paciente con colestasis

Marco Antonio Lira Pedrín

PUNTOS CLAVE

- La secreción biliar implica una serie de sistemas de transporte específicos en los hepatocitos.
- La colestasis puede ser el resultado de una alteración de estos sistemas de transporte (colestasis hepatocelular), de obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos y de obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos.
- Los efectos de la colestasis son profundos y generalizados, aunque los efectos principales involucran la función del hígado y el intestino.
- El primer paso en la evaluación de un paciente con colestasis es la obtención de una historia clínica completa. El historial de medicamentos debe incluir los detalles de medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los productos herbolarios.
- Los antecedentes familiares también son importantes, ya que algunas enfermedades hepáticas colestásicas se heredan, así como los antecedentes de cirugía biliar reciente.
- Para el diagnóstico de colestasis se debe identificar si existe o no dilatación de la vía biliar extrahepática. La colangiopancreatografía por resonancia magnética y el ultrasonido endoscópico tienen una mayor sensibilidad (de 90 a 94%) para el diagnóstico de obstrucción.
- Si no existe evidencia de una obstrucción biliar mecánica, se debe abordar el algoritmo diagnóstico de la colestasis intrahepática.

- El análisis del diagnóstico diferencial de la colestasis y la capacidad de formular un enfoque práctico para el diagnóstico y el tratamiento de las etiologías comunes de la colestasis son herramientas clínicas importantes.
- Se deben reconocer las causas agudas y crónicas de colestasis.
- Se requiere evaluar las consecuencias provocadas por la colestasis y reconocer los tratamientos establecidos.

INTRODUCCIÓN

La colestasis se describe como el deterioro en la formación de bilis o flujo que puede manifestarse clínicamente con fatiga, prurito e ictericia. El diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas colestásicas es amplio. La colestasis puede ocurrir en una variedad de escenarios clínicos. Por lo tanto, es importante la evaluación con un entendimiento de las manifestaciones de las enfermedades hepáticas colestásicas. En este capítulo se proporciona una visión general completa de la etiología, las manifestaciones clínicas y el enfoque para el tratamiento de la colestasis. Los datos basados en la comunidad sugieren que la colestasis puede afectar a entre 10 y 20% de la población general. Si bien en la mayoría de los casos la colestasis es benigna y no se asocia a una morbilidad y una mortalidad significativas, cuando es prolongada y grave, y tal vez se presenta en una subpoblación de individuos predispuestos, puede ocurrir un progreso a fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma, con la consecuente muerte.¹

FISIOPATOLOGÍA

La bilis es un emulsificante producido por el hígado necesario para mediar la absorción de ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles del intestino delgado. La producción hepática de bilis ocurre en el hígado a través de la secreción de sales biliares y electrólitos de los hepatocitos en los canalículos biliares.² La unidad secretora de bilis está sellada por complejos de unión, que consisten en desmosomas, microfilamentos y uniones estrechas. Su propósito es evitar la reversión del flujo de bilis en el espacio de Disse a partir de los canalículos. La prevención mediada por la unión del reflujo biliar es necesaria porque las sales biliares son citotoxinas potenciales y son capaces de desencadenar la apoptosis de los hepatocitos. Cuando el flujo biliar se ve afectado las concentraciones de ácidos biliares aumentan en los hepatocitos y en el suero. Múltiples factores contribuyen al deterioro del flujo biliar, como los estímulos antigénicos, las exo-

toxinas, las endotoxinas, los xenobióticos y los microorganismos, que pueden promover la reacción de los colangiocitos que evoluciona a un estado colestásico. La obstrucción del transporte biliar es otro factor predisponente; la obstrucción intrahepática y extrahepática pueden presentarse de manera secundaria a las lesiones benignas o malignas. Además, existen alteraciones de las características de las sales biliares en la sepsis, el estado hiperestrogénico, la insuficiencia cardíaca congestiva y la disfunción de los genes transportadores de los ácidos biliares, que dan como condición un ácido biliar más citotóxico.³

Se observan mecanismos complejos en el transporte de solutos que resultan de la formación de bilis, por lo que actualmente son pocos los conocidos como esenciales para el proceso, lo que lleva a que la ausencia o el deterioro de un transportador resulte en falla de la formación de bilis. En cambio, se requiere un proceso de amplificación para producir la colestasis clínica; el mecanismo primario de amplificación consiste en la retención de sales biliares hidrofóbicas, detergentes fuertes que causan lesión en la membrana y deterioro de la función de la membrana, lo que da como resultado una reducción de la reserva de sales biliares y de la circulación enterohepática.⁴ La retención de colesterol afecta la función de las proteínas de la membrana y causa falla en el mecanismo excretor de la bilis. La colestasis obstructiva suele ser el resultado de la obstrucción física del sistema biliar a nivel de los conductos biliares extrahepáticos. Sin embargo, la obstrucción o escasez de pequeños conductos biliares puede resultar en la obstrucción funcional de todo el sistema biliar. El hígado es el más afectado con la retención de sales biliares. La lesión por sal biliar de las membranas de los hepatocitos es un importante amplificador de la colestasis.⁵⁻⁷

Debido a la inmadurez de la función hepatobiliar, diferentes trastornos se presentan durante el periodo neonatal, lo cual se debe a que el hígado inmaduro es sensible a las lesiones.^{8,9} Los ácidos biliares (AB) se sintetizan a partir del colesterol en los hepatocitos (AB) primarios, y una vez secretados en la luz intestinal son modificados por la microbiota intestinal (AB).¹⁰ Los AB se secretan en la bilis principalmente como conjugados de taurina o glicina, que son moléculas cargadas negativamente que requieren sistemas de transporte específicos que permiten su absorción y excreción eficientes a través de las membranas celulares dentro de la circulación enterohepática entre el hígado y el intestino. Además de sus propiedades detergentes, los AB actúan como moléculas de señalización, similares a las hormonas que sirven como ligandos a los receptores nucleares (RN) hormonales, como el receptor farsenoide X, también conocido como NR1H4.

Otros RN que pueden ser activados por ciertos AB son el receptor X de pregnano (también conocido como NR1I2), el receptor constitutivo de androstano (también conocido como NR1I3) y el receptor de vitamina D (también conocido como NR1I1). A través de estos RN los AB controlan sus propios transporte y metabolismo, el metabolismo de lípidos y glucosa, y la inmunidad innata y adaptativa.¹¹

La interrupción de la homeostasis de los AB y la señalización en diversas enfermedades conduce a daños celulares y orgánicos (como muerte celular y neuroinflamación) en el hígado y el tracto digestivo.

La secreción hepatobiliar defectuosa de AB y otros componentes biliares en la colestasis resulta en la acumulación a niveles tóxicos en el hígado. La ausencia de AB intestinales resulta en una mala digestión lipídica y una malabsorción de vitaminas liposolubles.

El conocimiento de la señalización y el metabolismo de los AB hepáticos e intestinales ha contribuido a una mejor comprensión de la fisiopatología gastrointestinal y hepática. Los RN activados por AB controlan varias funciones hepáticas importantes involucradas en la fisiopatología de la enfermedad hepática colestásica.¹²⁻¹⁴

Los efectos de la colestasis son profundos y generalizados. Aunque los efectos principales involucran la función del hígado y el intestino, los efectos secundarios pueden implicar a todos los sistemas orgánicos. Los efectos primarios son la retención de bilis, la regurgitación de la bilis en suero y la reducción de la entrega de bilis al intestino. Éstos resultan en efectos secundarios que conducen a un empeoramiento de la enfermedad hepática y la enfermedad sistémica (figura 12-1).

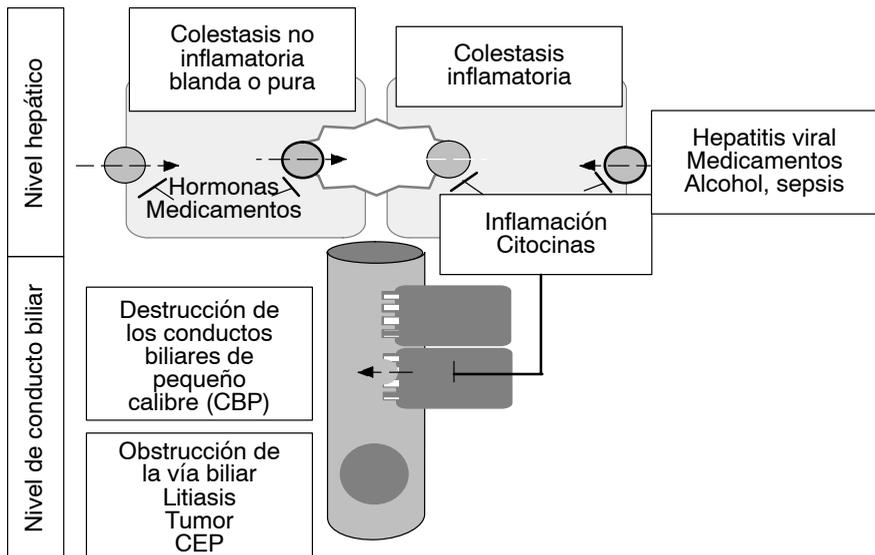


Figura 12-1. Mecanismos de la colestasis. CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria.

CAUSAS AGUDAS

La lesión colestásica representa aproximadamente 30% de los casos de daño hepático inducido por fármacos (DILI).^{15,16} La lesión hepática colestásica puede ser aguda o crónica. Sin embargo, la colestasis inducida por fármacos puede presentarse con enfermedad asintomática, en la que la única manifestación clínica es una elevación de la fosfatasa alcalina. Además, la lesión puede variar desde una lesión colestásica hepatocelular mixta hasta el deterioro del flujo biliar canalicular que resulta en colestasis intrahepática pura, o inclusive una colangiopatía inducida por fármacos “obstructivos”, en la que el sitio inicial de la lesión se encuentra en varios niveles del epitelio del conducto biliar.^{17,18} El DILI representa aproximadamente 50% de los casos de insuficiencia hepática fulminante.^{19,20} Los agentes antimicrobianos seguidos de suplementos y medicamentos utilizados en medicina alternativa son la causa más común de DILI inducido por acetaminofén en EUA y Europa;^{20,21} la herbolaria se cita con mayor frecuencia en los países asiáticos.²² Los medicamentos que se asocian clásicamente al DILI colestásico se mencionan en el cuadro 12-1. Los fármacos siguen siendo una causa importante de colestasis y siempre deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de los síndromes colestásicos.²³⁻²⁵ El reconocimiento temprano y el rápido retiro del agente infractor son los pilares del tratamiento de la colestasis. Se ha avanzado en la clarificación de los posibles mecanismos patogénicos y en el establecimiento del papel de la susceptibilidad genética en el desarrollo de colestasis inducida por fármacos.²⁶⁻²⁸

La coledocolitiasis describe la presencia de cálculos biliares dentro del conducto biliar común.²⁸ En los países occidentales la mayoría de los casos de cole-

Cuadro 12-1. Fármacos más frecuentes que pueden causar colestasis

Colestasis hepatocelular	Colestasis ductular/ductal
Hormonas sexuales	Alopurinol
Carbamazepina	Amoxicilina-ácido clavulánico
Clorpromazina	Azatioprina
Amoxicilina-ácido clavulánico	Barbitúricos
Trimetoprim-sulfametoxazol	Captopril
Eritromicina, claritromicina	Carbamazepina
Clorpropamida	Clorpropamida
Azatioprina	Clindamicina
Ciclosporina	Fenitoína
Propafenona	Sulpirida
Nifedipino	Trimetoprim-sulfametoxazol
Herbolaria	Herbolaria
Antiinflamatorios no esteroideos, nimesulida	

Tomado de la referencia 23.

docolitiasis ocurren de manera secundaria a la migración de cálculos biliares de la vesícula biliar al conducto biliar común y se componen en gran parte de colesterol. Entre los factores de riesgo reconocidos para la coledocolitiasis primaria se encuentran la estenosis biliar, la estenosis papilar, la dilatación del conducto biliar común y la infección recurrente o persistente del sistema biliar. La coledocolitiasis puede predisponer a pancreatitis biliar y a colangitis, ambas asociadas a morbilidad y mortalidad.²⁹⁻³¹

La colestasis es una secuela común de la sepsis y puede ocurrir en hasta 40% de los pacientes en estado crítico. Sin embargo, la ictericia en el contexto de la enfermedad crítica es a menudo multifactorial.³²⁻³⁴ Los factores contribuyentes son la hemólisis, la coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la toxicidad por fármacos. Tanto la presencia como el grado de ictericia se han correlacionado con el aumento de la mortalidad de los pacientes críticos.^{35,36} La ictericia de la sepsis suele ser colestásica y puede ocurrir a los pocos días de la aparición de la bacteremia, e incluso puede aparecer antes de que se manifiesten otras características clínicas de la infección. El resultado de la ictericia asociada a sepsis está relacionado con el tratamiento adecuado de la sepsis.³⁷ La nutrición parenteral total desarrolla enfermedad hepática colestásica, en especial dentro de las primeras dos semanas después de su inicio; es aproximadamente entre 10 y 50%. El indicador inicial del inicio de la colestasis es la concentración de ácidos biliares, y las características histológicas típicas son la reacción portal inflamatoria, la fibrosis y la proliferación de los conductos biliares.^{38,39} Hay que tener en cuenta que la etiología puede ser multifactorial.⁴⁰ En todas las etapas de la enfermedad hepática alcohólica se pueden presentar colestasis histológica e ictericia clínica; en casos raros se identifica la colestasis aislada y, aunque habitualmente es evidente, en algunos casos se tiene que llegar hasta la biopsia hepática. Los pacientes con hepatitis alcohólica pueden presentar evidencia clínica o histológica de colestasis, pero se debe reconocer que la colestasis histológica y la colestasis clínica no siempre coexisten. La colestasis es más común en los pacientes con cirrosis y hepatitis alcohólica superpuesta que en los que no tienen cirrosis.⁴¹⁻⁴³ La colestasis intrahepática del embarazo se presenta típicamente en el segundo trimestre tardío o en el tercer trimestre. Tiene una etiología multifactorial que depende de las características genéticas y hormonales, entre otras variables.⁴⁴⁻⁴⁷

CAUSAS CRÓNICAS

La colangitis esclerosante primaria (CEP) se caracteriza por inflamación y fibrosis de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos, que puede culminar en cirro-

sis hepática e hipertensión portal, además de que se asocia a un incremento del riesgo de malignidad hepatobiliar y de colon.⁴⁸⁻⁵⁰ La colangitis biliar primaria (CBP) es un trastorno autoinmunitario que conduce a la destrucción gradual de los conductos biliares intrahepáticos, con el consecuente desarrollo de inflamación periportal y colestasis, por lo que la colestasis prolongada conlleva al desarrollo de cirrosis.⁵¹⁻⁵³

Las causas sistémicas de la colestasis constituyen un grupo diverso de enfermedades en todos los órganos.⁵⁴ La fisiopatología de la colestasis en la enfermedad sistémica puede ser una consecuencia de la afectación directa de un proceso de enfermedad dentro del hígado o del sistema biliar extrahepático, o ser secundaria a los cambios inmunomediados en el flujo biliar⁵⁵ (cuadro 12-2). La evaluación de un paciente con colestasis por una causa sistémica requiere la comprensión de los factores de riesgo del paciente, el entorno clínico (p. ej., paciente hospitalizado o con inmunodepresión), las características clínicas y el patrón de anomalías de laboratorio.^{56,57}

En los pacientes con hepatitis B la aparición de ictericia puede ser causada por una enfermedad grave progresiva con el desarrollo de cirrosis descompensada o un brote de reactivación que se correlaciona con el incremento de la replicación viral.^{58,59} En los pacientes con hepatitis C la colestasis es poco frecuente y en ocasiones se puede confundir con un consumo excesivo de alcohol; se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con colestasis tienen una enfermedad avanzada y daño en el conducto biliar.^{60,61} Las infecciones virales, como la enfermedad de

Cuadro 12-2. Colestasis en las enfermedades sistémicas

Mecanismo	Ejemplo
Mediado por citocinas	Enfermedad de Hodgkin Sepsis con infección bacteriana
Hepatitis granulomatosa	Infección bacteriana: <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Brucella abortus</i> , infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Enfermedad de Crohn Infecciones por hongos Sarcoidosis
Ictericia obstructiva	Infecciones por citomegalovirus, criptococosis, linfadenopatía en la <i>porta hepatis</i> , enfermedad linfoproliferativa, infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Infiltración hepática	Amiloidosis Síndrome hemofagocítico Congestión hepática Linfoma no Hodgkin Infecciones: tuberculosis miliar, <i>Mycobacterium avium</i> Colestasis intrahepática de células falciformes

Tomado de la referencia 64.

Epstein–Barr y el citomegalovirus, también pueden causar compromisos sistémicos relacionados con la colestasis,^{62,63} debido a la naturaleza de su DNA. Las enfermedades de depósito de inmunoglobulinas, como la amiloidosis primaria, debido a neoplasias de células plasmáticas, como la macroglobulinemia o el mieloma múltiple, y la amiloidosis secundaria, debido a enfermedades inflamatorias sistémicas, como la artritis reumatoide, la tuberculosis y la osteomielitis, causan colestasis. Inicialmente se identifica un alto nivel de fosfatasa alcalina y hepatomegalia.⁶⁴ También los trastornos genéticos que involucran defectos en el transporte hepatocelular de la bilis causan colestasis;⁶⁵ dichos trastornos incluyen la colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 y 2, que son trastornos autosómicos recesivos.⁶⁶ En los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica es poco frecuente la colestasis, por lo que cuando se presenta es necesario descartar una enfermedad coexistente.⁶⁷ En el periodo temprano después del trasplante hepático la colestasis puede ser una manifestación de la función del injerto, por lo que es obligatoria una evaluación rápida de la posible causa para iniciar el tratamiento correcto rápidamente y evitar la pérdida del injerto hepático o su daño irreversible; la optimización de los regímenes inmunosupresores ha minimizado la incidencia del rechazo, de las infecciones tempranas y tardías, y de la colestasis relacionada con fármacos inmunosupresores.^{70,71}

En este escenario, el DILI sigue siendo la causa más común de colestasis después del trasplante hepático, especialmente en el periodo tardío. La investigación exhaustiva de la historia del consumo de medicamentos es obligatoria para excluir un posible DILI; la identificación del fármaco responsable de la colestasis puede ser muy difícil en el periodo posoperatorio temprano, pero puede ser más fácil en la fase tardía, cuando la terapia farmacológica es más estable.⁷²

DIAGNÓSTICO

El primer paso en la evaluación de un paciente con colestasis es obtener una historia clínica completa, el historial de los medicamentos consumidos, si son recetados y de venta libre, y si se trata de vitaminas y productos herbolarios, así como los nuevos fármacos, especialmente los introducidos dentro de las seis semanas después de la detección de las anomalías de laboratorio.⁷³ Los antecedentes familiares también son importantes, ya que ciertas enfermedades hepáticas colestásicas son hereditarias. Los antecedentes de cirugía biliar reciente sugieren obstrucción biliar. Los síntomas y los signos de colestasis pueden incluir fatiga, prurito, ictericia, xantoma, orina oscura y heces pálidas. El prurito inducido por colestasis suele empeorar durante las noches y afectar predominantemente las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las deficiencias de vitamina A, D, E o K pue-

den estar presentes en hasta 10% de los pacientes con colestasis. La deficiencia de vitamina A se puede presentar con deterioro de la visión nocturna y la de vitamina D con fragilidad ósea y fracturas. La deficiencia de vitamina E puede conducir a déficit neurológico, retinopatía pigmentada, ataxia, oftalmoplejía y miopatías, y la de vitamina K puede causar sangrado u osteodistrofia.⁷⁴

Hay que considerar los signos y las condiciones asociadas a autoinmunidad, por ejemplo, el síndrome de Sjögren, la calcinosis, el fenómeno de Raynaud y las alteraciones de la motilidad esofágica, que pueden estar asociadas a enfermedad colestásica. El examen físico puede revelar ictericia, pigmentación de la piel, huellas de rascado secundario al prurito y complicaciones de la cirrosis hepática en los pacientes con enfermedad avanzada. Los marcadores bioquímicos de la colestasis crónica incluyen un aumento de los niveles de las enzimas del conducto biliar, la fosfatasa alcalina o la gamma-glutamil transferasa. Aunque el nivel sérico de fosfatasa alcalina puede aumentar en la enfermedad ósea, la enfermedad gastrointestinal o el embarazo, el nivel de gamma-glutamil transferasa es casi específico para el hígado.

La elevación de los niveles séricos de estas enzimas probablemente sea causada por el efecto dañino de las altas concentraciones de bilis. La medición de los ácidos biliares séricos en ayuno es la prueba más sensible para la colestasis, pero esta prueba en general no está disponible.⁷⁶⁻⁷⁸

El ultrasonido puede detectar la presencia de dilatación de la vía biliar en más de 95% de los casos, si bien el diagnóstico etiológico lo obtienen entre 60 y 80% de los casos. En los casos de obstrucción parcial o intermitente de la vía biliar puede no existir dilatación de la vía biliar. La ecografía también se ve limitada en los pacientes con obesidad y en los pacientes con interposición de gas intestinal.⁷⁹ La colangiorresonancia magnética es una técnica alternativa a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica dado su carácter no invasivo y exento de complicaciones, aunque permite la realización de procedimientos terapéuticos.⁸⁰ Tiene una sensibilidad diagnóstica de 95% y una especificidad de 98% en el diagnóstico de obstrucción, ayuda a definir el diagnóstico definitivo de obstrucción extrahepática y en algunos casos se puede demostrar estenosis intrahepática focal, la cual requiere una investigación exhaustiva para excluir la presencia de neoplasia maligna incluso en los pacientes con antecedentes de cirugía biliar, hepatolitiasis o infección parasitaria. Ante la ausencia de obstrucción extrahepática se sugiere buscar colestasis intrahepática y valorar si hay disfunción hepática.⁸¹ El estudio de laboratorio inicial debe incluir química hepática, serología viral y la detección de autoanticuerpos.⁸² Los criterios de diagnóstico de la CBP incluyen:

1. Niveles séricos de fosfatasa alcalina al menos dos veces más altos que el límite superior de los valores normales.

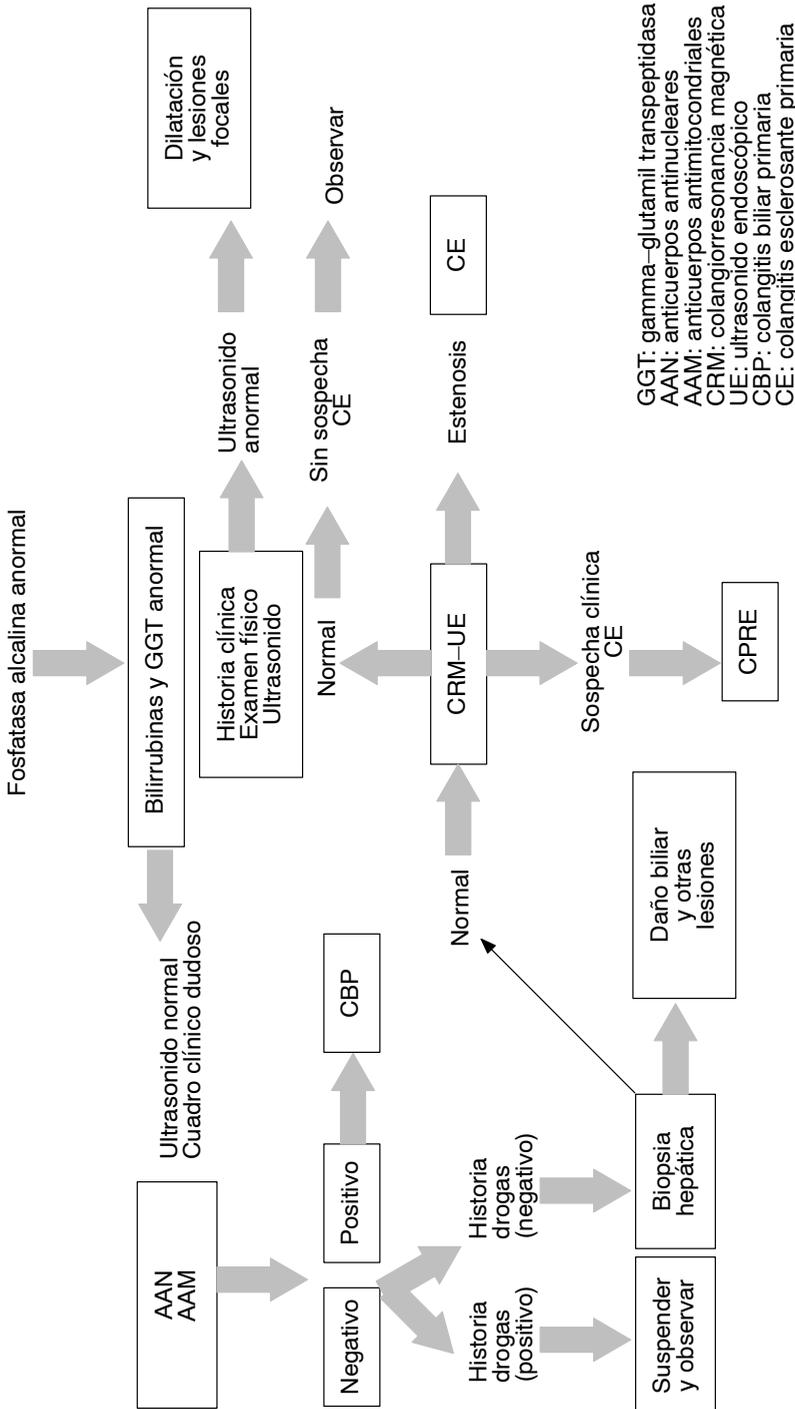


Figura 12-2. Abordaje diagnóstico de la colestasis. Tomada de la referencia 73.

2. Alrededor de 95% de los pacientes presentan anticuerpos anti-mitocondriales-M2; los anticuerpos anti-sp100 y anti-gp210 son comunes en la CBP con anticuerpos antimitocondriales negativos.
3. Una biopsia hepática que muestre lesiones en las vías biliares floridas, como destrucción granulomatosa de los conductos biliares, es de utilidad para la estratificación y descartar otra patología⁸³ (figura 12-2).

También hay que reconocer que el síndrome de sobreposición (hepatitis autoinmunitaria-CBP) se basa en la combinación de características bioquímicas, serológicas e histológicas; sin embargo, ninguna prueba muestra una especificidad absoluta y depende del criterio diagnóstico individual⁸⁴ (cuadro 12-3). Cuando la prueba de anticuerpos antimitocondriales es negativa pero los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos antimúsculo liso son positivos se debe descartar la colangitis autoinmunitaria e indicar una colangiorresonancia magnética para descar-

Cuadro 12-3. Características clínicas

Características	Hepatitis autoinmunitaria	Colangitis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria
Edad	Todas las edades; edad promedio de 45 años	Típicamente entre 30 y 65 años	Mujeres de 30 a 35%, de 30 a 50 años
Inmunoglobulinas	Hipergammaglobulinemia, especialmente IgG	En la mayoría hay incremento de IgM	IgG > 61% IgM > 45%
Autoanticuerpos ANA	Significativo > 1:40 AML 70 a 80%	ANA > 30% antigp200 y antigp100 muy específico	ANA de 8 a 77%
AML		AML puede estar presente	AML de 0 a 83%
Anti-SLA/LP	De 10 a 30%	Puede ser detectado	Puede ser detectado
pANCA	De 50 a 95%		
Anticuerpos anti-mitocondriales	Es posible detectar títulos bajos	De 90 a 95%, altamente específico	Ocasional
Biopsia hepática	Infiltrado de células plasmáticas portal, granulomas atípicos, hepatitis interfase	Infiltrado linfocítico portal, con inflamación típica portal, los granulomas sugieren CBP, pero presente	Infiltrado portal linfocítico, es posible observar granulomas atípicos

IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; ANA: anticuerpos antinucleares; AML: antimúsculo liso; CBP: colangitis biliar primaria. Tomado de Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM *et al.*, International Autoimmune Hepatitis Group: Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54(2):374-375.

tar CEP.⁸⁵ Si los estudios de la colangiografía y de los anticuerpos antinucleares/anticuerpos antimúsculo liso son normales, la biopsia hepática puede sugerir CEP de conducto pequeño o ductopenia idiopática en los adultos, con diagnóstico diferencial de hepatitis viral, colestasis inducida por fármacos, colestasis recurrente benigna y otras enfermedades sistémicas mencionadas. En la CBP y la CEP los cambios microscópicos no son patognomónicos ni están presentes en todas las muestras de tejido. El diagnóstico de CEP a IgG4 se puede diagnosticar completamente mediante la histología. En todas las enfermedades los rasgos característicos se observan mejor en las primeras etapas, cuando es posible apreciar el patrón y la morfología de la lesión del conducto. En otras patologías, como la enfermedad hepática de injerto contra huésped, la lesión del conducto biliar es definitiva. Los cambios típicos incluyen colangitis linfocítica y alteraciones de las células epiteliales, lo que eventualmente conduce a ductopenia y colangitis idiopática,⁸⁶ que es un diagnóstico por exclusión que se caracteriza por ausencia de los conductos biliares interlobulares en más de 50% del tracto portal en los pacientes con un perfil serológico colestásico.^{87,88}

TRATAMIENTO

El prurito es la complicación más frecuente, aunque a la fecha se discute la causa exacta. El tratamiento de primera línea consiste en resinas de intercambio de aniones; las más conocidas son la colestiramina y el colestipol, con efectos secundarios que incluyen náuseas, estreñimiento e interacción con otros medicamentos tomados al mismo tiempo, seguidas de la rifampicina, que es un antibiótico que también tiene efectos secundarios, como erupción cutánea y elevación de las enzimas hepáticas y el antagonista opioide. La naloxona puede causar mareos, náuseas y calambres. También se pueden emplear los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (sertralina). Cuando el prurito es intratable se puede recurrir a la plasmaféresis y al trasplante hepático.^{89,90}

Es necesario evaluar las consecuencias de la retención de ácidos biliares hidrófobos dentro del hígado, dado que tienen un efecto sobre las membranas intracelulares que promueven la apoptosis y la fibrosis hepática. La retención de lípidos biliares normalmente excretados por la bilis tiene como consecuencia hipercolesterolemia, xantomas y deficiencia de vitaminas liposolubles, particularmente cuando las bilirrubinas se empiezan a elevar, por lo que se debe trabajar de manera multidisciplinaria para el manejo de las complicaciones.⁹¹⁻⁹³

REFERENCIAS

1. **Heathcote EJ:** Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol* 2007;5(7):776–782.
2. **Marín JJ, Macías RI, Briz O, Banales JM, Monte MJ:** Bile acids in physiology, pathology and pharmacology. *Curr Drug Metab* 2015;17(1):4–29.
 3. **Zollner G, Trauner M:** Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12(1):1–26.
 4. **Pauli MC, Stieger B, Meier Y, Kullak UGA, Meier PJ:** Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *J Hepatol* 2005;43(2):342–357.
 5. **Heidari R, Niknahad H:** The role and study of mitochondrial impairment and oxidative stress in cholestasis. *Methods Mol Biol* 2019;1981:117–132.
 6. **Yang T, Khan GJ, Wu Z, Wang X, Zhang L et al.:** Bile acid homeostasis paradigm and its connotation with cholestatic liver diseases. *Drug Discov Today* 2019;24(1):112–128.
 7. **Hosseini N, Alaei H, Nasehi M, Radahmadi M, Mohammad RZ:** Effects of cholestasis on learning and locomotor activity in bile duct ligated rats. *Malays J Med Sci* 2014;21(1):19–28.
 8. **Feldman AG, Sokol RJ:** Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(6):346–360.
 9. **Lane E, Murray KF:** Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin N Am* 2017;64(3):621–639.
 10. **Hofmann AF:** Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann Hepatol* 2007;6(1):15–27.
 11. **Shin DJ, Wang L:** Bile acid–activated receptors: a review on FXR and other nuclear receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2019;256:51–72.
 12. **Fuchs CD, Trauner M:** Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19(7):432–450.
 13. **Van de Peppel IP, Verkade HJ, Jonker JW:** Metabolic consequences of ileal interruption of the enterohepatic circulation of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020;319(5):G619–G625.
 14. **Li T, Apte U:** Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer. *Adv Pharmacol* 2015;74:263–302.
 15. **Katarey D, Verma S:** Drug–induced liver injury. *Clin Med (Lond)* 2016;16(Suppl 6):s104–s109.
 16. **Björnsson ES, Jonasson JG:** Drug–induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17(2):191–209.
 17. **Fernández MML, Petrov PD, Conde I, Castell JV, Gómez LMJ et al.:** Advances in drug–induced cholestasis: clinical perspectives, potential mechanisms and *in vitro* systems. *Food Chem Toxicol* 2018;120:196–212.
 18. **Sundaram V, Björnsson ES:** Drug–induced cholestasis. *Hepatol Commun* 2017;1(8):726–735.
 19. **Ndekwe P, Ghabril MS, Zang Y, Mann SA, Cummings OW et al.:** Substantial hepatic necrosis is prognostic in fulminant liver failure. *World J Gastroenterol* 2017;23(23):4303–4310.
 20. **Lee WM:** Drug–induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474–485.
 21. **Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR,** Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug–induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2021;116(5):878–898.
 22. **Björnsson ES:** Drug–induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(6–7):617–623.
 23. **Padda M, Sánchez M, Akhtar A, Boyer J:** Drug–induced cholestasis *Hepatology* 2011;53:1377–1387.
 24. **Chitturi S, George J:** Hepatotoxicity of commonly used drugs: non–steroidal anti–inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid lowering

- agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22:169–183.
25. **Machayekhi JP et al.:** Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semi-quantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;15:244–251.
 26. **Bohan A, Boyer JL:** Mechanisms of hepatic transport of drugs: implications for cholestatic drug reactions. *Semin Liver Dis* 2002;22:123–136.
 27. **Jing J, Teschke R:** Traditional Chinese medicine and herb-induced liver injury: comparison with drug-induced liver injury. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(1):57–68.
 28. **Mohiuddin R, Lewis JH:** Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8(1):95–132.
 29. **Hertervig F, Vilmann P, Kovacevic B:** Workup and treatment of patients with obstructive cholestasis. *Ugeskr Laeger* 2021;183.
 30. **Moody FG, Calabuig R, Vecchio R, Runkel N:** Stenosis of the sphincter of Oddi. *Surg Clin N Am* 1990;70(6):1341–1354.
 31. **Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturges R et al.:** Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2017;66(5):765–782.
 32. **Fuchs M, Sanyal AJ:** Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12(1):151–172.
 33. **Wónica EA, Inglot M, Wónica RK, Lysenko L:** Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 2018;27(4):547–551.
 34. **Hirata K, Ikeda S, Honma T, Mitaka T, Furuhashi T et al.:** Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(1):20–26.
 35. **Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, van den Berghe G:** Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2016;42(1):16–27.
 36. **Fan HB, Yang DL, Chen AS, Li Z, Xu LT et al.:** Sepsis-associated cholestasis in adult patients: a prospective study. *Am J Med Sci* 2013;346(6):462–466.
 37. **Geier A, Fickert P, Trauner M:** Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(10):574–585.
 38. **Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, Taylor DB, Jain S et al.:** Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury. *Nutr Clin Pract* 2020;35(1):63–71.
 39. **Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G et al.:** Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008;12(1):97–110.
 40. **Moss RL, Amii LA:** New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999;8(3):140–147.
 41. **Tung BY, Carithers RL Jr:** Cholestasis and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 1999;3(3):585–601.
 42. **Takeuchi M, Vidigal PT, Guerra MT, Hundt MA, Robert ME et al.:** Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic changes in alcoholic hepatitis. *Gut* 2021;70(2):342–356.
 43. **Trinchet JC, Gerhardt MF, Balkau B, Munz C, Poupon RE:** Serum bile acids and cholestasis in alcoholic hepatitis. Relationship with usual liver tests and histological features. *J Hepatol* 1994;21(2):235–240.
 44. **Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(8):940–947.
 45. **Smith DD, Rood KM:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63(1):134–151.
 46. **Dixon PH, Williamson C:** The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(2):141–153.

47. **Floreani A, Gervasi MT:** New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016;20(1):177–189.
48. **Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M:** Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67(6):1298–1323.
49. **Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME,** American College of Gastroenterology: ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(5):646–659.
50. **Fricker ZP, Lichtenstein DR:** Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 2019;64(3):632–642.
51. **Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR et al.:** Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114(1):48–63.
52. **Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez PH, Macedo G, de Lédinghen V et al.:** A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;15(8): 929–939.
53. **Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM:** The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Semin Liver Dis* 2020;40(1):34–48.
54. **Kim TS, Choi DH:** Liver dysfunction in sepsis. *Korean J Gastroenterol* 2020;75(4):182–187.
55. **Hirata K, Ikeda S, Honma T, Mitaka T, Furuhashi T et al.:** Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(1):20–26.
56. **Moseley RH:** Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8(1):83–94.
57. **Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, van den Berghe G:** Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2016;42(1):16–27.
58. **Jiang R, Wang T, Yao Y, Zhou F, Huang X:** Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(31).
59. **Chang ML, Liaw YF:** Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61(6):1407–1417.
60. **McCaughan GW, Bowen DG:** Pathogenesis of cholestatic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54(2):392–394.
61. **Salomao M, Verna EC, Lefkowitz JH, Moreira RK:** Histopathologic distinction between fibrosing cholestatic hepatitis C and biliary obstruction. *Am J Surg Pathol* 2013;37(12):1837–1844.
62. **Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, Nadig SN, Appelman H et al.:** Epstein–Barr virus (EBV)-related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2014;59(7):1630–1637.
63. **Jacobson MA, Cello JP, Sande MA:** Cholestasis and disseminated cytomegalovirus disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;84(2):218–224.
64. **Delemos AS, Friedman LS:** Systemic causes of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17(2): 301–317.
65. **Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto GA, Squires JE et al.:** Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2020;26(47):7470–7484.
66. **Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ:** Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43(1):20–36.
67. **Trauner M, Fuchs CD:** Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease. *Gut* 2022;71(1):194–209.

68. **Zhou T, Kundu D, Robles LJ, Meadows V, Sato K et al.:** Feedback signaling between cholangiopathies, ductular reaction, and non-alcoholic fatty liver disease. *Cells* 2021;10(8):2072.
69. **Ponziani FR, Bhoori S, Pompili M, Zocco MA, Biolato M et al.:** Post-liver transplant intrahepatic cholestasis: etiology, clinical presentation, therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(1 Suppl):23–36.
70. **Carrion AF, Bhamidimarri KR:** Liver transplant for cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2013;17(2):345–359.
71. **Ben AZ, Pappo O, Mor E:** Intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(10):1005–1018.
72. **Jiménez PM, González GR, García CM, Andrade RJ:** Drug-induced liver injury after liver transplantation. *Liver Transpl* 2020;26(9):1167–1176.
73. **Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE:** Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists. *Mayo Clin Proc* 2020;95(10):2263–2279.
74. **McGill JM, Kwiatkowski AP:** Cholestatic liver diseases in adults. *Am J Gastroenterol* 1998;93(5):684–691.
75. **Gordon SC:** Jaundice and cholestasis. Some common and uncommon causes. *Postgrad Med* 1991;90(4):65–71.
76. **Heathcote EJ:** Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):776–782.
77. **Pasha TM, Lindor KD:** Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. *Med Clin N Am* 1996;80(5):995–1019.
78. **Pérez FT, López SP, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL et al.:** Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(1):60–73.
79. **Okuda K, Tsuchiya Y, Saotome N, Ohnishi K:** How to investigate cholestasis: utility of ultrasound as the first imaging study. *Semin Liver Dis* 1983;3(4):308–317.
80. **Ratiu I, Lupusoru R, Lungeanu D, Popescu A, Sporea I et al.:** Diagnosis of malignant biliary obstruction: pondering over the ERCP, MRCP and histology. *J Int Med Res* 2022
81. **Hacim NA, Akbas A, Meric S, Karabay O, Ulgen Y et al.:** Predictive value of ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary obstruction. *Ann Ital Chir* 2020;91:277–282.
82. **Dickson ER:** Cholestatic liver disease: an overview. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5 Suppl 1): S1.
83. **Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR et al.:** Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114(1):48–63.
84. **To U, Silveira M:** Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2018;22(3):603–611.
85. **Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME,** American College of Gastroenterology: ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(5):646–659.
86. **Ludwig J:** Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998;73(3):285–291.
87. **West AB, Chatila R:** Differential diagnosis of bile duct injury and ductopenia. *Semin Diagn Pathol* 1998;15(4):270–284.
88. **Desmet VJ:** Histopathology of chronic cholestasis and adult ductopenic syndrome. *Clin Liver Dis* 1998;2(2):249–264.
89. **Carrion AF, Rosen JD, Levy C:** Understanding and treating pruritus in primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2018;22(3):517–532.

90. **Trivella J, Levy C:** Safety considerations for the management of cholestatic itch. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20(8):915–924.
91. **Imam MH, Weeding E, Lindor KD:** Recent developments in the management of idiopathic cholestatic liver disease. *Ann Gastroenterol* 2012;25(4):317–326.
92. **Pérez FT, López SP, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL et al.:** Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(1):60–73.
93. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237–267.

Enfermedades hepáticas autoinmunitarias

Juanita del Socorro Pérez Escobar

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunitarias del hígado son trastornos de etiología e inmunopatogénesis desconocidas, caracterizadas por inflamación del parénquima hepático (hepatitis autoinmunitaria) o por lesiones de los conductos biliares intralobulillares (colangitis biliar primaria) o de todo el sistema biliar (colangitis esclerosante primaria).^{1,2} Se diferencian entre sí por la epidemiología, clínica, la morfología, las características serológicas, la posible evolución, las diferentes asociaciones a otras enfermedades inmunitarias de los órganos digestivos o extradigestivos y las opciones de tratamiento. Todas progresivamente pueden resultar en cirrosis hepática.³ Recientemente se identificaron síndromes de superposición en los que los pacientes presentan características clínicas, morfológicas y serológicas correspondientes y superpuestas a las de las enfermedades indicadas anteriormente.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) se puede definir como una inflamación hepatocelular sostenida por la pérdida de tolerancia inmunitaria de los hepatocitos, de causa desconocida y caracterizada por cambios histológicos específicos, hipergammaglobulinemia y positividad de autoanticuerpos séricos.⁴

La característica histológica clave es la hepatitis de interfase con infiltrados linfoplasmocitarios portales y periportales, y necrosis hepatocelular. La gravedad de la actividad necroinflamatoria es muy variable, y oscila desde hepatitis leve hasta necrosis hepática masiva.

La regeneración nodular y la fibrosis con formación de puentes portal–portal y portal–central pueden provocar cirrosis.⁵

Epidemiología

La hepatitis autoinmunitaria es una enfermedad poco frecuente, pero no excepcionalmente rara. Desafortunadamente, no se cuenta con estudios epidemiológicos de hepatitis autoinmunitaria en México. Las mujeres resultan más afectadas (de 70 a 80% de los casos), particularmente entre los 15 y los 40 años de edad,⁶ pero la enfermedad también puede ocurrir en los niños y los ancianos, incluso mayores de 60 años de edad.⁷

Patogénesis

Es probable que al menos tres factores contribuyan a la patogenia de la HAI, aún no completamente comprendida:

1. Predisposición genética relacionada con la presencia de algunos antígenos de histocompatibilidad (HLA A1, B8, DR3, DR4).
2. Exposición sobre la membrana celular de autoantígenos, como el citocromo P-450 2D6 (CYP2D6) y el receptor de asialoglucoproteína (antígenos diana de autoanticuerpos contra el microsoma hepático renal tipo 1 y anticuerpos contra el receptor de asialoglucoproteína, respectivamente).
3. Profunda modificación de la respuesta inmunitaria celular caracterizada por la secreción de diversas citocinas que provocan la diferenciación de las células T auxiliares CD4 (Th0) en células citotóxicas Th17, Th1 y Th2.⁸

Diagnóstico

En los adultos se ha descrito casos asintomáticos (hasta 25%), que suelen manifestarse sólo por un aumento moderado de las aminotransferasas, como los casos de inicio agudo (excepcionalmente fulminante).

En 40% de los casos la enfermedad muestra desde el inicio cuadros crónicos caracterizados por síntomas inespecíficos (fatiga, malestar general, náuseas,

anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal superior, artromialgia), que difieren en cuanto a la gravedad. Es frecuente la asociación con otras enfermedades, principalmente tiroiditis autoinmunitaria, diabetes mellitus, enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide y amenorrea.⁹

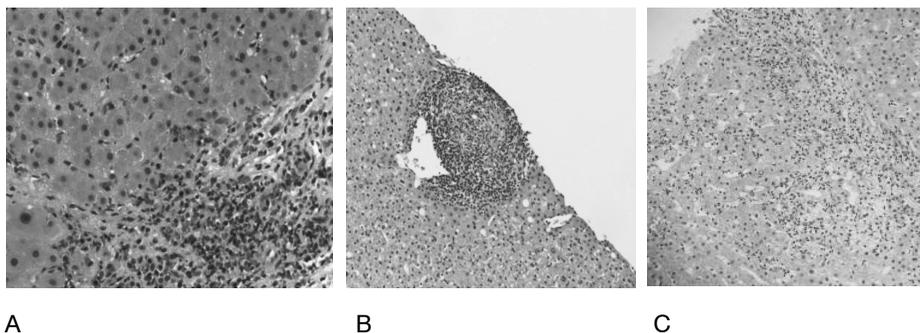
Los niveles elevados de aminotransferasas e hipergammaglobulinemia, principalmente debida a un aumento de la fracción de inmunoglobulina (Ig) G, son rasgos serológicos característicos de la HAI.

Las características colestásicas están ausentes o menos marcadas, por lo que, si son prominentes, se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, como hepatitis viral, hepatopatías inducidas por fármacos y otras enfermedades autoinmunitarias.¹⁰

Los hallazgos característicos de la HAI implican la presencia serológica de autoanticuerpos contra los componentes nucleares (ANA), el músculo liso (ASMA), el microsoma hepático renal tipo 1 y el citosol hepático tipo 1. En función de los autoanticuerpos, la HAI se puede clasificar en tipo 1, que son positivos para ANA o ASMA, o ambos, y tipo 2, que son positivos para autoanticuerpos contra el microsoma hepático renal tipo 1 y autoanticuerpos contra el citosol hepático tipo 1.

El sistema de puntuación de diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunitaria fue creado por un panel internacional en 1993, 120 revisado en 1999, y 56 simplificado en 2008.¹¹

La hepatitis de interfase es la característica histológica primaria de la hepatitis autoinmunitaria crónica. Las rosetas hepáticas y las células plasmáticas son típicas de la enfermedad, pero no se aprecian en todos los pacientes (figura 13–1 A).



A

B

C

Figura 13–1. Histología de la hepatitis autoinmunitaria, la colangitis biliar primaria (CBP) y la sobreposición. **A.** Infiltrado linfoplasmocitario portal moderado con hepatitis de interfase. **B.** Inflamación granulomatosa que destruye un conducto biliar interlobulillar. Tales lesiones floridas de los conductos son un sello distintivo de la CBP. **C.** Hepatitis linfoplasmocítica en interfase. Daño de las vías biliares secundario al infiltrado inflamatorio.

Tratamiento

Se administra prednisona en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día. Después de una a dos semanas se añade azatioprina en dosis baja (50 mg) y tras dos semanas incrementar la dosis a 1 mg/kg/día una vez que haya mejoría en las pruebas bioquímicas hepáticas.

La remisión debe ser preservada mediante una reducción progresiva de los esteroides de hasta 5 mg/día y azatioprina de 1 a 2 mg/kg/día si se combina o de 2 mg/kg/día si se usa sola.¹²

Se debate la duración ideal del tratamiento, pero para los pacientes con HAI tipo 1 sin cirrosis es bastante razonable una terapia limitada con esteroides durante 12 a 18 meses y azatioprina durante dos a cinco años.

Las recaídas son muy frecuentes, ya que ocurren hasta en 80% de los pacientes unos tres años después de la suspensión del tratamiento.^{5,11}

En los pacientes con HAI que no tienen respuesta al tratamiento, respuesta incompleta o intolerancia a los medicamentos o a los agentes de primera línea, se sugiere el uso de micofenolato o tacrolimus para lograr y mantener la remisión bioquímica. El antifactor de necrosis tumoral y el anti-CD20 son posibles terapias alternativas después de que los regímenes de primera y segunda línea hayan fallado, pero los datos que respaldan su uso son limitados.

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de la enfermedad hepática avanzada por HAI. El resultado es muy exitoso, pues se logra una supervivencia de cinco años en más de 85% de los casos.⁵

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica idiopática que produce la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos.¹³

Patogénesis

Participan en la patogenia de esta enfermedad las anomalías del sistema inmunitario humoral y celular (es decir, los niveles elevados de inmunoglobulina (Ig) sérica, principalmente IgM), múltiples autoanticuerpos circulantes, los granulomas en el hígado y los ganglios linfáticos regionales, la alteración de la regulación de los linfocitos B y T, y la asociación —como en la HAI y la CEP— con una variedad de enfermedades autoinmunitarias.¹⁴

La segunda característica es el probable papel de los factores ambientales desencadenantes, como el tabaquismo, las infecciones urinarias recurrentes y las posibles exposiciones químicas.

La tercera característica puede ser la expresión anormal de antígenos mitocondriales E2 en la superficie luminal de las células epiteliales biliares.

Diagnóstico

Alrededor de 25% de los casos de CBP se diagnostican en pacientes asintomáticos durante una evaluación sanguínea de rutina. En los pacientes sintomáticos el primer síntoma informado suele ser fatiga inexplicable (65% de los casos); también el prurito (55%) y las molestias en el cuadrante superior derecho (de 8 a 17%) pueden ser síntomas tempranos. Los hallazgos del examen físico dependen de la etapa de la enfermedad. En las primeras etapas los hallazgos del examen son normales. A medida que avanza la enfermedad se pueden notar los siguientes signos: hepatomegalia (25%), hiperpigmentación (25%), esplenomegalia (15%), ictericia (10%) y xantelasmas (10%).¹⁵

Es importante solicitar la titulación de anticuerpos antimitocondriales, cuyo resultado mayor de 1:40 indica una posibilidad diagnóstica muy alta, y complementar los resultados con biopsia hepática para realizar la diagnosis. Aunque la biopsia hepática no es indispensable para el diagnóstico, permite precisar el estadio de la enfermedad y descartar en ciertos casos el síndrome de sobreposición.

Los anticuerpos antimitocondriales (AAM) se pueden encontrar en 90 a 95% de los pacientes con CBP y tienen una especificidad de 98% para esta enfermedad. En el suero se pueden encontrar otras fracciones de AAM y autoanticuerpos (ANA, ASMA) sin un significado diagnóstico específico.¹⁶

Algunos pacientes tienen características clínicas, bioquímicas e histológicas de CBP (figura 13–1B), pero en suero tienen AAM negativo. Sin embargo, incluso con las pruebas inmunitarias más sofisticadas alrededor de 5% de los pacientes siguen siendo negativos a AAM. Otros hallazgos de laboratorio pueden estar alterados en la CBP:

1. Aumento de los niveles de aminotransferasas y gammaglutamiltranspeptidasa.
2. Aumento de los niveles de lípidos y colesterol, con una fracción de lipoproteínas de alta densidad aumentada.
3. Aumento de la tasa de sedimentación de eritrocitos.¹⁵

Tratamiento

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) en dosis de 13 a 15 mg/kg/día constituye actualmente el pilar de la terapia, y se debe considerar su utilización en todos los pacientes con CBP con bioquímica hepática anormal.¹⁷

El grado de respuesta bioquímica al AUDC identifica a los pacientes con un buen pronóstico a largo plazo. Los pacientes con niveles de fosfatasa alcalina < 3 por arriba del límite normal (ULN, por sus siglas en inglés) y aspartato aminotransferasa < 2 ULN después de un año de usar AUDC tienen una tasa de supervivencia a 10 años sin trasplante de 90%, en comparación con 51% de los que no lo usaron ($P < 0.001$).¹⁸

Los pacientes que no responden adecuadamente al AUDC deben ser considerados para el tratamiento con ácido obeticólico, comenzando con 5 mg/día.

Los fibratos pueden constituir alternativas para los pacientes con CBP y respuesta inadecuada al AUDC.

No se aconseja el uso de ácido obeticólico y fibratos en los pacientes con enfermedad hepática descompensada (Child–Pugh–Turcotte B o C). Las resinas de intercambio aniónico se deben usar como terapia inicial en los pacientes con CBP que tienen prurito.

Los siguientes agentes pueden servir para el prurito refractario a las resinas de intercambio aniónico:

- Rifampicina en dosis de 150 a 300 mg dos veces al día.
- Antagonistas de los opiáceos orales, como la naltrexona titulada en una dosis de 50 mg al día.
- Sertralina de 75 a 100 mg diarios.¹⁷

En las etapas avanzadas se requiere trasplante hepático.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una condición rara, idiopática, definida por la presencia de inflamación, fibrosis y estenosis de los conductos de la vía biliar intrahepáticos o extrahepáticos, que genera colestasis crónica y no puede ser atribuida a otras causas.¹⁹

Epidemiología

La prevalencia de CEP se estima entre 0 y 16.2 por 100 000 habitantes, con una incidencia de 0 a 1.3 casos por cada 100 000 personas por año. Es más frecuente en los hombres generalmente jóvenes que en las mujeres, con una relación de 2:1, con una edad de inicio entre los 25 y los 45 años, y una media de edad en el momento del diagnóstico de 40 años.²⁰

Diagnóstico

Los síntomas suelen ser inespecíficos, pero incluyen dolor abdominal, ictericia, prurito y fatiga, por lo que se deben descartar otro tipo de patologías de la vía biliar de tipo benigno, infeccioso, congénito e incluso neoplásico. Existen evidencias de predisposición genética y mecanismos inmunitarios como componentes involucrados en la enfermedad; no obstante, es un diagnóstico de exclusión que se puede tomar en cuenta cuando ya han sido descartadas otras causas, como las sustancias tóxicas, las infecciones y la enfermedad inflamatoria intestinal —la asociación con esta patología puede estar presente en 70% de los casos.²¹

Los autoanticuerpos, aunque no son específicos, pueden estar presentes hasta en 97% de los pacientes con CEP. Se pueden encontrar ASMA, ANA y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en 50% de los pacientes. Su utilidad radica en los diagnósticos diferenciales, como la CBP, principalmente los ANA, o la superposición con otras entidades clínicas, como la hepatitis autoinmunitaria.

La confirmación del diagnóstico se basa en un conjunto de alteraciones imagenológicas características en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (figura 13–2). Esta patología crónica finalmente progresa a cirrosis descompensada, hipertensión portal e insuficiencia hepática terminal.^{22,23}

Se recomienda la biopsia hepática para hacer el diagnóstico en los pacientes con sospecha de colangitis esclerosante primaria de los conductos pequeños o

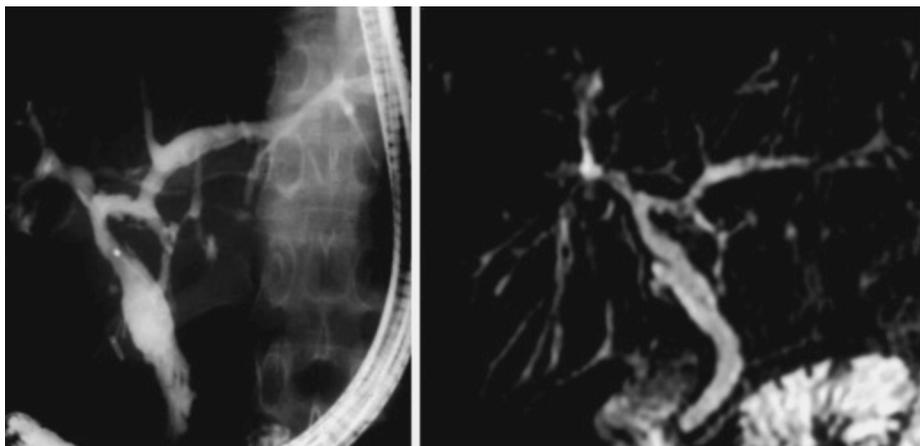


Figura 13–2. Hallazgos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la colangiorresonancia magnética. Se observan estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que le dan a los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos un aspecto “arrosariado” característico.

para excluir otras afecciones, como la sospecha de sobreposición con hepatitis autoinmunitaria.

Tratamiento

La farmacología base para la terapéutica de la CEP consiste en la administración de AUDC. Múltiples estudios han demostrado que la dosis con más beneficios va de 10 a 20 mg/kg/día, pero es necesario individualizarla de acuerdo con las características de cada paciente y su respuesta.

La intervención endoscópica de las estenosis dominantes (definidas como una estenosis ≥ 1.5 mm en el conducto biliar común o ≥ 1 mm en el conducto hepático) mediante dilatación sola o dilatación y colocación de *stent* puede proporcionar un drenaje biliar a largo plazo, reducir los síntomas y prevenir las complicaciones. A menudo se encuentran infecciones bacterianas en la bilis de los pacientes con estenosis dominantes; los antibióticos orales durante un mínimo de cinco días después de la dilatación y la colocación de *stents* pueden reducir el riesgo de colangitis.

Hasta ahora la CEP no tiene cura. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz reconocido para evitar la progresión de la enfermedad; sin embargo, se informa una tasa de recurrencia postrasplante de 20%.^{24,25}

SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN

Definición

Se ha introducido el término síndrome de sobreposición para describir formas variantes de la enfermedad hepática autoinmunitaria en la que se encuentran características superpuestas de HAI + CBP o HAI + CEP. Se ha informado la coexistencia de CBP y CEP en casos únicos.

Diagnóstico

Los Criterios de París identifican a los pacientes con características superpuestas de HAI y CBP,²⁶ para lo cual hay que cumplir con dos de los siguientes tres criterios para CBP:

1. Nivel de fosfatasa alcalina sérica ≥ 2 veces el límite superior del rango normal o suero nivel de gamma-glutamyl transferasa ≥ 5 veces el límite superior normal.

2. Presencia de AAM.
3. Lesiones floridas de la vía biliar en el examen histológico. Los criterios para HAI en el contexto de CBP (además de la presencia de hepatitis de interfase) son:
 - Nivel sérico de alanina aminotransferasa \geq 5 veces el ULN.
 - Nivel sérico de IgG \geq 2 veces el ULN.²⁷

La sobreposición de HAI–CEP se caracteriza por seropositividad para ANA o ASMA, hipergammaglobulinemia, posible seropositividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinucleares, frecuente concurrencia de enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis de interfase y características histológicas típicas de la HAI clásica, junto con alteraciones bioquímicas colestásicas y evolución histológica a colangitis obliterante fibrosa, ductopenia, edema del tracto porta y estasis biliar (figura 13–1C). El diagnóstico está respaldado por la colangiopancreatografía por resonancia magnética de la CEP intrahepática o extrahepática.²⁸

Tratamiento

El AUDC en monoterapia (de 13 a 15 mg/kg/día) puede ser efectivo en algunos pacientes con características predominantes de CBP; estos pacientes pueden presentar una respuesta bioquímica adecuada y una progresión lenta de la fibrosis y la insuficiencia hepática. En cambio, los pacientes con signos evidentes de HAI (es decir, niveles elevados de transaminasas séricas o IgG, hepatitis de interfase) necesitan terapia inmunosupresora (corticosteroides solos o con azatioprina) además de AUDC para obtener una respuesta bioquímica completa.⁵

La remisión de HAI–CEP con corticosteroides y azatioprina, a veces combinada con AUDC, se obtiene en un pequeño número de casos. La respuesta al tratamiento inmunosupresor parece ser mejor en los niños que en adultos, probablemente porque las manifestaciones hepáticas son más acentuadas que las biliares. El trasplante hepático debe ser considerado en las etapas finales de HAI–CBP y HAI–CEP.¹⁷

CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinmunitarias del hígado no son infrecuentes, por lo que es importante reconocerlas y conocer las diferencias entre las diversas presentaciones, aunque la presencia de síndromes de sobreposición conduce a una mayor variabilidad.

La progresión a enfermedad hepática en etapa avanzada en cada una de las enfermedades aumenta el riesgo de complicaciones, como hipertensión portal y varices esofágicas, así como de malignidad, incluidos el cáncer hepatocelular y el colangiocarcinoma.

Los enfoques de tratamiento para la enfermedad hepática autoinmunitaria varían y pueden involucrar múltiples terapias, particularmente en el contexto de los síndromes superpuestos. Se recomienda el seguimiento periódico del paciente con enfermedad hepática autoinmunitaria con análisis de sangre y estudios de imagen.

REFERENCIAS

1. **Visconti M:** Autoimmune liver diseases: internist's guide from bench to bedside. *Ital J Med* 2015;9(1):20–36.
2. **Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli VG et al.:** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
3. **Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN:** Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015;21:60–83.
4. **Liberal L, Grant CR, Mieli VG, Vergani D:** Autoimmune hepatitis. A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126–139.
5. **Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns et al.:** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671–722.
6. **Mieli VG, Vergani D, Czaja AJ et al.:** Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18017.
7. **Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC et al.:** Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575–583.
8. **Vergani D, Álvarez F, Bianchi FB et al.:** Liver autoimmune serology: a consensus statement from the Committee for Autoimmune Serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
9. **Czaja AJ, Manns MP:** Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:58–72.
10. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971–1004.
11. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN et al.:** Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.
12. **Czaja AJ:** Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57: 1996–2010.
13. **Kaplan MM, Gershwin ME:** Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261–1273.
14. **Corrigan M, Hirschfield GM:** Aspects of the pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 2015;33(Suppl 2):102–108.
15. **Flores A, Mayo MJ:** Primary biliary cirrhosis in 2014. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30: 245–252.

16. **Purohit T, Cappell MS:** Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015;7:926–941.
17. **Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M:** Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69(1):394–419.
18. **Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N et al.:** Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–877.
19. **Lindor K, Kowdley KV et al.:** ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(5):646–659.
20. **Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al.:** Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587–1599.
21. **Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al.:** Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660–678.
22. **Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D et al.:** Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298–1323.
23. **Fricker ZP, Lichtenstein DR:** Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 2019;64:632–642.
24. **Barkin JA, Levy C, Souto EO:** Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis. *Ann Hepatol* 2017;16:842–850.
25. **Singh S, Talwalkar JA:** Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:898–907.
26. **Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP et al.:** Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385.
27. **Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE et al.:** Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to “cholangitis”. *Hepatology* 2015;62:1620–1622.
28. **Czaja AJ:** Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1430–1438.

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica

*Eira Cerda Reyes, Carlos Esteban Coronel Castillo,
Graciela Elia Castro Narro*

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, la cirrosis hepática es la onceava causa de muerte a nivel mundial.¹ En 2017 causó 1.32 millones de muertes, de las cuales 10.6 millones de casos fueron atribuidos a cirrosis descompensada y 112 millones a cirrosis compensada.² Lo anterior es importante porque durante la evolución de la enfermedad hepática crónica (EHC) los pacientes pasarán de un estado de compensación a uno de descompensación con recaídas intermitentes en relación con la etiología de la cirrosis, los factores desencadenantes y el tiempo de evolución de la enfermedad.³

La cirrosis es compensada cuando se trata de una condición asintomática caracterizada histológicamente con base en la extensión y la morfología del tejido cicatricial fibroso en el hígado.⁴ En contraste, la cirrosis descompensada es un estado patológico sintomático ante la presencia de ascitis, encefalopatía hepática (EH) y hemorragia gastrointestinal debido a hipertensión portal.^{4,5} Estos eventos de descompensación y el daño hepático agudo pueden evolucionar a un síndrome, cuya definición ha ido evolucionado. La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC) es un síndrome con una alta mortalidad, caracterizado por disfunción orgánica o sistémica que se desarrolla en el contexto de la EHC e involucra principalmente falla renal, deterioro neurológico con EH, coagulopatía e inestabilidad hemodinámica y ventilatoria.^{6,7}

En términos más simples la IHAC podría ser definida como un síndrome de descompensación hepática grave con falla orgánica y alta mortalidad a corto

plazo. Sin embargo, una definición concluyente ha sido motivo de debate entre diferentes asociaciones y autores. Dado que la IHAC es un proceso complejo, las definiciones actuales consideran diferentes aspectos clínicos, como el grado de descompensación hepática, si es causa o consecuencia de la disfunción orgánica, la presencia de falla en la función de síntesis y el daño hepático agudo.

Para algunos autores este síndrome se puede presentar en los pacientes con o sin cirrosis, siendo estos últimos los que tienen un mayor riesgo de mortalidad en el corto plazo; en general se estima una mortalidad < 28 días.^{8,9}

Los mecanismos fisiopatológicos involucran principalmente las vías inflamatorias, que pueden resultar de infecciones, daño hepático agudo inducido por alcohol o medicamentos y en el caso de pacientes sin un evento precipitante, quienes representan alrededor de 40% de los casos, por translocación bacteriana.^{6,9} El curso de la IHAC es dinámico y cambia a lo largo del ingreso hospitalario. La mayoría de los pacientes tendrán un pronóstico poco claro entre el tercero y el séptimo días después del ingreso, y las decisiones clínicas, como la evaluación para el trasplante de hígado o la discusión sobre los objetivos de la atención, podrían adaptarse utilizando puntuaciones clínicas, las cuales se describen más adelante. Sin embargo, no hay duda de que la IHAC debe ser reconocida de manera temprana e incluso ser buscada intencionadamente en el paciente con cirrosis descompensada o con daño hepático agudo.

DEFINICIONES

En 2002 Janan y Williams acuñaron el término insuficiencia hepática aguda sobre crónica para definir el síndrome asociado a la cirrosis descompensada con alto riesgo de mortalidad, partiendo de factores precipitantes, como un episodio de hemorragia gastrointestinal o sepsis que llevan a una cascada de eventos que culminan en disfunción de los órganos diana e insuficiencia hepática.^{10,11} El estudio de este fenómeno surgió de la observación clínica de que los pacientes relativamente jóvenes con cirrosis se presentaban en el hospital por primera vez con falla orgánica múltiple, terminaban en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y finalmente fallecían.

Como se mencionó, existen diferentes definiciones (cuadro 14–1), pero las más utilizadas son las de la *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) y la del consenso de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y el *Chronic Liver Failure Consortium* (CLIF). La primera considera que la IHAC es un daño agudo al hígado, por lo que involucra a los pacientes con y sin cirrosis, ya que estos últimos podrían tener o no algún grado de EHC, como es el caso de la esteatohepatitis no alcohólica, y sufrir agresión contra el hígado

Cuadro 14–1. Comparación de definiciones para la insuficiencia hepática aguda sobre crónica

Órgano/sistema	APASL (principalmente variables de falla hepática)	EASL–CLIF (combinación de falla hepática y extrahepática)	NACSELD (principalmente falla extrahepática)
Hígado	Bilirrubina total \geq 5 mg/dL, INR \geq 1.5, EHC/cirrosis compensada	Bilirrubina total \geq 12 mg/dL INR \geq 2.5. Sólo cirrosis, compensada y descompensada	Pacientes con o sin cirrosis
Riñones	Lesión renal aguda	Lesión renal aguda/terapia renal sustitutiva	Terapia renal sustitutiva
Cerebro Circulatorio	Cualquier grado de EH Aumento del lactato	Sólo grados III y IV, WH Necesidad de vasopresores	Sólo grados III y IV, WH Necesidad de vasopresores
Respiratorio		SIRA	SIRA/ventilación mecánica

APASL: *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*; EASL: *European Association for the Study of the Liver*; CLIF: *Chronic Liver Failure Consortium*; NACSELD: *North American Consortium for the Study of End–Stage Liver Disease's*; WH: Criterios de West Haven; IHAC: insuficiencia hepática aguda sobre crónica; INR: índice normalizado internacional; SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; EHC: enfermedad hepática crónica; EH: encefalopatía hepática.

debido a toxicidad por fármacos o infecciones virales agudas. Para la APASL este daño hepático agudo se caracteriza por ictericia (hiperbilirrubinemia \geq 5 mg/dL) y coagulopatía (índice normalizado internacional [INR] \geq 1.5 o actividad de la protrombina $<$ 40%), y progresa en un periodo no mayor de cuatro semanas hacia sólo dos componentes clásicos de descompensación hepática: ascitis y encefalopatía, y culmina en disfunción orgánica, dejando el sangrado del tubo digestivo como consecuencia de la IHAC y no como factor desencadenante.¹² En contraste, el grupo de estudio estadounidense considera sólo a los pacientes con cirrosis y define a la IHAC como un síndrome con una alta tasa de mortalidad que lleva al desarrollo de insuficiencia orgánica después de la hospitalización con o sin un evento desencadenante identificable. La falla orgánica se puede presentar con cualquiera de los siguientes componentes: estado de choque, EH grado 3 o 4, y necesidad de diálisis o ventilación mecánica.^{10,13}

Bajo este mismo enfoque, la definición de la EASL–CLIF también considera únicamente a los pacientes con cirrosis, en especial a los pacientes con cirrosis descompensada, sea precipitada o no y con repercusión extrahepática, la cual se identifica mediante la escala de valoración secuencial de falla orgánica (*EASL–CLIF Consortium organ failure scoring system*) (cuadro 14–2), que permite clasificar a la IHAC en grupos del 0 al 4, caracterizados por un aumento de la mortalidad (cuadro 14–3).^{14,15} El estudio CANONIC, publicado en 2013, permitió determinar los puntos de corte para el diagnóstico de insuficiencia orgánica extrahepática. Además, definió la descompensación aguda como el rápido desarro-

Cuadro 14–2. Escala de valoración secuencial de falla orgánica, *European Association for the Study of the Liver–Chronic Liver Failure Consortium*

Órgano/sistema	1 punto	2 puntos	3 puntos
Hígado	Bilirrubina < 6.0 mg/dL	Bilirrubina de 6.0 a 11.9 mg/dL	Bilirrubina ≥ 12 mg/dL
Riñones	Creatinina < 1.5 mg/dL Creatinina de 1.5 a 1.9 mg/dL	Creatinina de 2.0 a 3.4 mg/dL	Creatinina ≥ 3.5 mg/dL
Cerebro (WH)	Grado 0	Grado 1 o 2	Grado 3 o 4
Coagulación	INR < 2.0	INR 2.0–2.4	INR ≥ 2.5
Circulatorio	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Uso de vasopresores
Respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂ > 300 SpO ₂ /FiO ₂ > 357	PaO ₂ /FiO ₂ > 300 SpO ₂ /FiO ₂ > 357	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 214

INR: índice normalizado internacional; PAM: presión arterial media, WH: Criterios de West Haven; PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación arterial de oxígeno.

llo de EH, ascitis, infecciones bacterianas o hemorragia gastrointestinal, o cualquier combinación de ellas.¹⁴ En el caso de falla hepática el punto de corte de la bilirrubina sérica fue de 12 mg/dL, ya que los niveles superiores se asociaron a una mortalidad mayor de 15% a los 28 días. Sin embargo, el nivel de bilirrubina por sí solo no fue importante, ya que la mortalidad fue de sólo 4% incluso en los pacientes con niveles elevados de bilirrubina sérica que no tenían insuficiencia orgánica extrahepática. La coagulopatía se definió mediante un INR ≥ 2.5 y, a diferencia de la APASL, se incluyó la trombocitopenia ≤ 20 x 10⁹ L. Continuando con los datos de descompensación hepática, la ascitis es igual de importante para ambas asociaciones al contrario que el grado de encefalopatía, pues la presencia

Cuadro 14–3. Grados de insuficiencia hepática aguda sobre crónica, *European Association for the Study of the Liver–Chronic Liver Failure Consortium*

Grado	Criterios	Mortalidad a 28 días
Sin IHAC	Sin falla orgánica	4.4%
	Pacientes con una falla orgánica no renal y sin encefalopatía hepática	6.3%
IHAC grado 1	Pacientes con encefalopatía sin falla renal	
	Pacientes con falla renal	18.6%
	Pacientes con falla hepática y falla renal o encefalopatía	
	Pacientes con falla renal y encefalopatía	27.8%
IHAC grado 2	Dos fallas orgánicas	32%
IHAC grado 3	Tres o más fallas orgánicas	3 órganos: 68%
		> 3 órganos: 88.9%

IHAC: insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

de EH sólo tiene importancia para la EASL–CLIF si está en presencia de falla orgánica.¹⁴ En cuanto a la falla renal, la considera principalmente la EASL–CLIF y no la APASL.

A pesar de la diversidad de los primeros datos en los primeros años de estudio de la IHAC, queda claro que estas dos definiciones parecen representar dos condiciones diferentes pero superpuestas. Sin embargo, ambas definen un estado crítico de daño hepático agudo en el contexto de la EHC. Las diferencias en las dos definiciones no importarían si identificaran en su mayoría a los mismos pacientes. Si se considera que las principales diferencias son el diagnóstico previo de cirrosis, la descompensación previa y la falla orgánica extrahepática como causa o consecuencia, no hay duda de que ambos consensos consideran los mismos puntos, pero en diferente orden de aparición, y ello no debería ser impedimento para que el clínico determine la presencia de la mortal combinación de falla hepática y extrahepática, y —por tanto— no retrase el tratamiento (figura 14–1), incluso si se considera que los mecanismos fisiopatológicos convergen en ambos consensos, siendo el principal la inflamación sistémica.

CURSO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

La transición de la cirrosis compensada a la descompensada se acompaña de un alto riesgo de mortalidad a corto, mediano y largo plazos, particularmente cuando se presenta la insuficiencia de otros órganos; es decir, es una IHAC con tasas de mortalidad a 28 días que oscilan entre 15 y 80% según la gravedad y el número de órganos en falla. Las evidencias actuales no muestran ningún vínculo entre los factores precipitantes y el pronóstico. Por el contrario, es interesante notar que una historia de cirrosis descompensada previa se ha relacionado con el pronóstico de IHAC.

Dado el riesgo asociado de nuevos eventos clínicos y muerte, la descompensación es un punto crítico en el curso clínico de la cirrosis;⁴ por ejemplo, la mortalidad a cinco años en episodios de descompensación aguda es de 20% cuando se relaciona con sangrado del tubo digestivo y hasta de 80% cuando suceden dos episodios de descompensación al mismo tiempo, como sangrado y ascitis.³ Existe un tercer estado de “descompensación tardía” que ha quedado en manifiesto a través de dos metaanálisis en los que la aparición de infección o insuficiencia renal en la cirrosis descompensada se asoció a una mortalidad de 63% a un año.^{16,17} Por tanto, se puede entender que la IHAC es la culminación de una cirrosis descompensada, cuya incidencia aumenta con cada episodio de descompensación.

Cabe mencionar que existe un porcentaje importante de pacientes en los que no se ha logra identificar la causa de la falla hepática aguda, pero hay diferentes

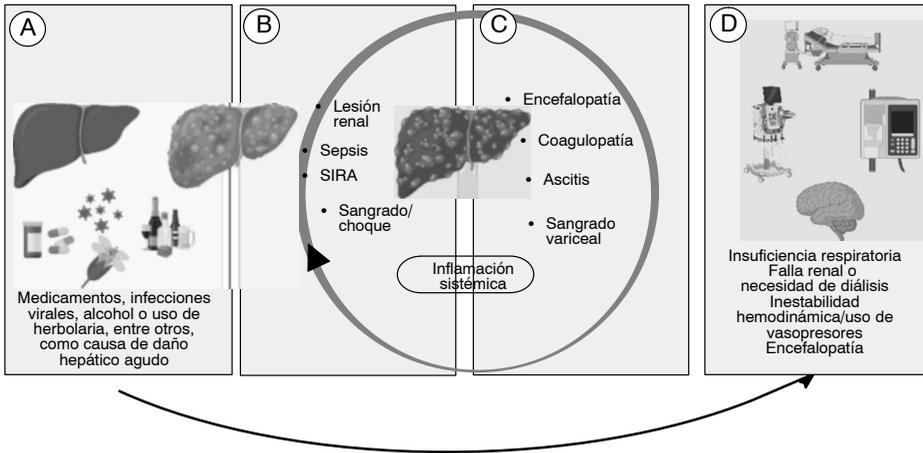


Figura 14–1. Mecanismos desencadenantes de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC). **A.** Los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) sin cirrosis pueden sufrir descompensación por los factores externos que causan lesión hepática aguda, como los inducidos por medicamentos, alcohol, hierbolaria o infección por hepatitis virales; estos pacientes progresan hacia datos de descompensación hepática, como encefalopatía, ictericia y ascitis para finalmente tener una repercusión orgánica, como falla ventilatoria o renal (D). **B.** Los pacientes con cirrosis pueden sufrir descompensación por factores extrahepáticos, como lesión renal aguda por cualquier causa no hepática, sepsis, hipovolemia o estado de choque. **C.** Se explica que los mismos factores de la cirrosis descompensada, que pueden ser espontáneos, desencadenan daño extrahepático. Por ejemplo, los pacientes con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea pueden progresar hacia sepsis y aquellos con ascitis evolucionar hacia síndrome hepatorenal. Lo anterior conforma un círculo vicioso caracterizado por inflamación sistémica de causa–consecuencia de descompensación hepática y extrahepática que progresa hacia IHAC (D). **D.** Se observan los principales componentes que consideran las diferentes asociaciones para definir la IHAC, como son la falla renal con o sin necesidad de terapia renal sustitutiva, la falla ventilatoria y la necesidad de ventilación mecánica, la encefalopatía hepática y la inestabilidad hemodinámica que requiere uso de vasopresores. SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

hipótesis que apuntan a la inflamación sistémica, que no es de extrañar en los pacientes con EHC, incluso aquellos sin cirrosis en los que la presencia de disbiosis e inflamación hepática puede activar otras vías proinflamatorias fuera del hígado.¹⁸ Esto fue corroborado recientemente en el estudio PREDICT, que subdividió la IHAC en tres subtipos: cirrosis descompensada estable o inestable y pre-IHAC, definidos por la ausencia o el reingreso hospitalario o el desarrollo de IHAC, respectivamente, durante un seguimiento de tres meses.

En este estudio el principal factor desencadenante de IHAC parecía ser un empeoramiento de la inflamación sistémica, pero el curso inestable de los pacientes

con cirrosis descompensada inestable sin IHAC parecía estar impulsado por una hipertensión portal grave.¹⁹ Lo anterior guarda relación también con las vías inflamatorias, pues la congestión venosa inducida por hipertensión portal y la angiogénesis esplácnica generan disfunción microcirculatoria que conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, a la translocación bacteriana.

Para valorar la progresión y el pronóstico de este síndrome se utilizan diferentes escalas. Los índices de pronóstico normalmente utilizados para evaluar la cirrosis descompensada, como los puntajes de Child–Pugh y del modelo de enfermedad hepática en etapa terminal, no tienen en cuenta todas las posibles fallas orgánicas que pueden ocurrir en los pacientes con IHAC. A través del estudio CANONIC y los análisis siguientes derivados de la misma cohorte de pacientes se han definido nuevos índices que demuestran una mayor precisión en la predicción del pronóstico de estos pacientes.¹⁴ La EASL establece cuatro grados de IHAC: 0 hay ausencia de falla hepática o falla orgánica no renal, y ausencia de encefalopatía o encefalopatía sin falla renal. El grado 1 considera a los pacientes con falla renal o con falla hepática o renal, o ambas, con encefalopatía. En el grado 2 ya hay falla orgánica múltiple junto a la hepática, lo que equivale a dos órganos, y la mortalidad asciende 32%: En el grado 3 se asocia la falla de tres o más órganos (cuadro 14–3).²⁰

Finalmente, es importante entender que el curso clínico de la IHAC es dinámico y se puede dividir en resolución de la enfermedad, mejoría, empeoramiento y curso constante o fluctuante, que se evalúa por la variación en los grados mencionados en diferentes momentos de la enfermedad (figura 14–2). Por ello se entiende la importancia de estratificar el grupo de riesgo y conforme avanza la estancia hospitalaria volver a valorar al paciente. Basándose en la cohorte del estudio CANONIC, Gustot y col. identificaron que en general la IHAC se resolvió o mejoró en 49% de los pacientes, se mantuvo estable o fluctuó en 30% y empeoró en 20%.

Sin embargo, estas cifras variaron en función del estadio inicial de la IHAC; aunque la IHAC se resolvió en 55% de los pacientes con grado 1, sólo se resolvió en 15% de los pacientes con grado 3.¹⁹

Se han propuesto diferentes modelos de pronóstico para evaluar los resultados de los pacientes con IHAC, pero no son universalmente aceptados. En especial, la mayoría de los modelos pertenecen a la evaluación de un solo punto de tiempo basada en la mortalidad a corto plazo. Recientemente se propuso un nuevo modelo partiendo de los criterios de la APASL, pero tomando en cuenta a los pacientes de la EASL, en el que se evalúa la progresión de la IHAC con base en la función hepática (bilirrubina total) y el índice de coagulación (actividad de la protrombina o INR).^{21,22} En conclusión, la evaluación oportuna y dinámica del curso clínico de los pacientes con IHAC es esencial para evitar un tratamiento inadecuado y elegir razonablemente el trasplante hepático.

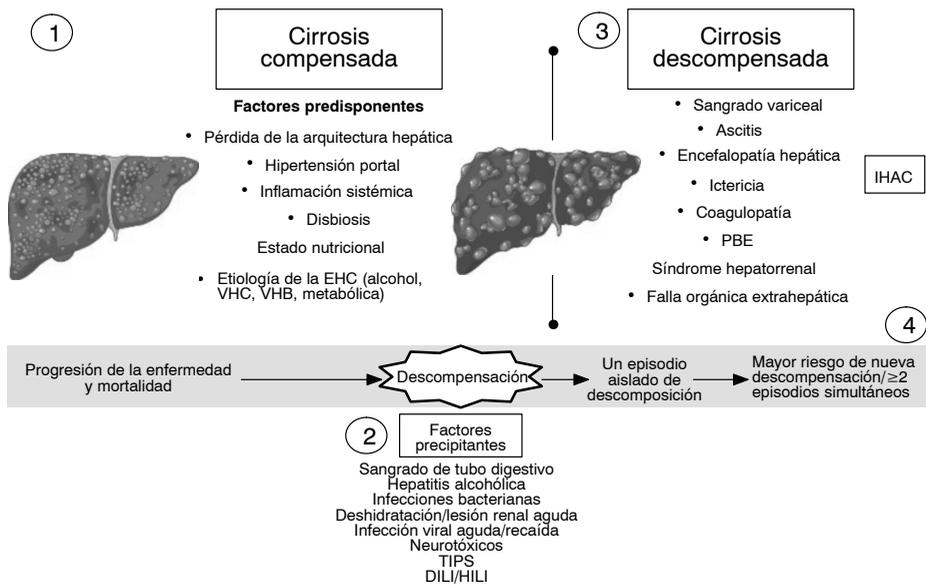


Figura 14–2. Factores de riesgo del paciente con enfermedad hepática crónica, mecanismos de descompensación en la cirrosis y progresión hacia insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC). **1.** Los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) se caracterizan por algún grado de fibrosis hepática e inflamación sistémica que en presencia de factores precipitantes pueden evolucionar hacia IHAC. Cuando la EHC progresa a cirrosis estos pacientes primero se encontrarán en un estado de compensación que a medida que pierden la arquitectura y la función hepática se suman a la inflamación otros factores que predisponen a descompensación. Por ejemplo, la alteración del eje hígado–intestino propia de la cirrosis permite la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos y especies reactivas de oxígeno, causando mayor inflamación; esta disbiosis incluso guarda relación con otros elementos de la cirrosis, como el caso de la hipertensión portal, que genera aumento de la permeabilidad intestinal y, por tanto, translocación bacteriana. **2.** En el transcurso de la cirrosis estos factores predisponentes se verán potenciados por factores extrahepáticos para finalmente causar cirrosis descompensada, que marca un punto crítico en la historia de la enfermedad. **3.** Cada episodio de descompensación incrementa el riesgo de un nuevo episodio con mayor mortalidad. **4.** Esta recurrencia incluso se puede presentar con otros componentes de descompensación, los cuales evolucionan fácilmente a repercusión extrahepática y, por tanto, a IHAC. De hecho, la mortalidad a cinco años es de 20% en los pacientes que sufren descompensación con un solo evento no hemorrágico (principalmente ascitis), la cual incrementa a 30% después de cualquier segundo evento de descompensación y hasta 88% cuando la descompensación ocurre con dos o más eventos al mismo tiempo. VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; TIPS: derivación transyugular intrahepática portosistémica; DILI: daño hepático inducido por medicamentos; HILI: daño hepático inducido por productos herbales.

FISIOPATOLOGÍA

La fibrosis hepática aumenta progresivamente como consecuencia de la inflamación, dando lugar a un mayor riesgo de descompensación aguda de la enfermedad (figura 14–2).⁴

La evidencia actual sugiere que la hiperreactividad de la respuesta inflamatoria sistémica es la causa del daño tisular y la lesión de los órganos en los pacientes con cirrosis descompensada, lo que conduce al desarrollo de IHAC. La inflamación puede ocurrir en presencia y ausencia de elementos desencadenantes identificables.^{3,4,23} Al mismo tiempo, en la EHC la excesiva producción de mediadores inflamatorios, incluidas las citocinas, las quimiocinas, los factores de crecimiento, los mediadores de lípidos bioactivos y la expresión de receptores de quimiocinas por parte de diferentes células inmunitarias induce inflamación sistémica, daño tisular inmunomediado y la consecuente insuficiencia hepática.²⁴

Para comprender mejor los mecanismos que llevan al IHAC es importante entender a la cirrosis y la EHC como una enfermedad sistémica *per se*. La inflamación sistémica en ausencia de infecciones bacterianas y la translocación bacteriana son resultado de la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP) de órganos y tejidos lesionados.²⁵ Los DAMP son liberados por células moribundas o lesionadas, y se originan en varios compartimentos celulares, especialmente en el núcleo (histonas), las mitocondrias (DNA mitocondrial) y el citosol (adenosín trifosfato).²⁶ En un inicio los DAMP se pueden originar de hepatocitos necróticos como resultado del daño continuo que sufren durante el curso de la EHC y su progresión a cirrosis.²⁵ Siguiendo esta cascada inflamatoria, los neutrófilos se infiltran en el sitio de la lesión en respuesta a la liberación de los DAMP y exacerban la citotoxicidad de los macrófagos, ayudando a promover un estado inflamatorio crónico a través de la liberación de interleucinas y factores de necrosis tumoral.²⁴

En relación con lo anterior, siguiendo la base de datos del estudio PREDICT, se demostró que los niveles plasmáticos de interleucina (IL) 6 eran normales en el momento del ingreso en sólo 40% de los pacientes incluidos en el análisis. Otros pacientes mostraron niveles plasmáticos elevados de dos o más marcadores de inflamación sistémica (factor de necrosis tumoral alfa, IL–8, IL–10, IL–1RA y proteína C reactiva), pero los niveles plasmáticos de estos marcadores de inflamación sólo aumentaron ligeramente en los pacientes con cirrosis compensada y estaban marcadamente elevados en la mayoría de los pacientes con cirrosis descompensada.^{20,25} Por lo tanto, la transición de la cirrosis compensada a la descompensada y hacia IHAC ocurren en el marco de una inflamación sistémica grave que persiste después de la resolución.

En lo referente propiamente a los cambios del paciente cirrótico y su repercusión sistémica, se sabe que la presencia de *shunts* portosistémicos en el contexto

de la hipertensión portal conduce a una eliminación insuficiente de los productos bacterianos y al escape de bacterias del sistema reticuloendotelial. Por lo tanto, la activación inmunitaria innata está íntimamente relacionada con la hipertensión portal, ya que esta última favorece la translocación bacteriana que conduce a la señalización mediada por el receptor tipo *toll* 4 en las células estrelladas hepáticas, las células de Kupffer y las células endoteliales en los sinusoides del hígado, y la activación del sistema inmunitario innato. La inflamación sistémica intensa puede causar la falla de uno o más órganos a través de diferentes mecanismos que no son mutuamente excluyentes. Primero, en la pared arteriolar esplácnica la inflamación puede estimular la producción de óxido nítrico, causando vasodilatación esplácnica, reducción de la presión arterial efectiva, volumen sanguíneo, activación homeostática de los vasoconstrictores endógenos, intensa vasoconstricción renal, hipoperfusión renal, reducción del flujo glomerular y, en última instancia, síndrome hepatorenal.

Además, está el hecho de que el microambiente inflamatorio favorece la formación de microtrombos en la microvasculatura de diferentes órganos e induce al endotelio a liberar factores procoagulantes, contribuyendo así a la fisiopatología. Los marcadores indirectos de activación endotelial, como la angiopoyetina 2, reclutan células inflamatorias y promueven la fuga vascular inducida por citoquinas y la molécula de adhesión de células vasculares 1. De manera similar a lo anterior, en el contexto de la sepsis el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos derivados de las bacterias explica la inducción de la respuesta inflamatoria sistémica, causando choque distributivo; esta misma inflamación exagerada puede causar daño colateral en otros tejidos, lo que resulta en la liberación de DAMP.

La evidencia actual ha demostrado que la inflamación se correlaciona directamente con la gravedad del síndrome; cuanto mayor es la intensidad de la inflamación sistémica mayor es el número de fallas orgánicas en el momento del ingreso hospitalario y mayor es la mortalidad a corto plazo.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones bacterianas son comunes en la IHAC como una complicación o como un evento precipitante.

Se requieren nuevos biomarcadores que contribuyan al diagnóstico temprano de la sepsis en la IHAC, para lo cual se ha propuesto la IL-6, que es una proteína de fase aguda que predice el resultado de los pacientes (mortalidad a los 90 días y al año) con cirrosis, comparable con la puntuación del modelo de enfermedad hepática en etapa terminal, y es mejor que la proteína C reactiva y el recuento de leucocitos.^{27,28}

El receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides-1 (marcador de superficie de células inmunitarias, elevado en infecciones y sepsis) y la presepsina (nuevo biomarcador inflamatorio que estimula la fagocitosis de monocitos) han sido objeto de estudio. Ambos biomarcadores demostraron una mayor eficacia para diagnosticar sepsis en los pacientes con ACLF, en comparación con los marcadores tradicionales, incluidos el recuento de glóbulos blancos, la procalcitonina y la proteína C reactiva. Además, una combinación de presepsina con la puntuación CLIF-SOFA utilizada tradicionalmente reveló la mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico de sepsis en los pacientes con IHAC.^{29,30}

TRATAMIENTO

El principio fundamental del tratamiento es diagnosticar y tratar el evento desencadenante y luego proporcionar terapia de apoyo idealmente en la UCI. En caso de infección buscar el foco, cultivar al paciente y no retrasar la antibioticoterapia. La prevalencia de infecciones en los pacientes con IHAC es de 50 a 70% cuando se asocia a dos o más fallas orgánicas.⁷ Se recomienda utilizar esteroides si la causa es la hepatitis alcohólica, de preferencia prednisolona. Si la causa de la descompensación es el sangrado se debe iniciar el vasoconstrictor e ingresar en menos de 12 h al paciente a ligadura endoscópica.

Tal como ocurre en los pacientes sin cirrosis, el pronóstico de los pacientes en estado crítico con cirrosis admitidos en la UCI se basa en gran medida en la presencia de falla orgánica. Los pacientes son clasificados mediante diferentes puntuaciones, pero tienen una utilidad especial la escala de valoración secuencial de falla orgánica de la EASL-CLIF y la de APACHE II o SAPS II.³¹

En la IHAC grave el tratamiento se basa en la atención de soporte para las fallas orgánicas específicas. La tromboelastografía debe guiar la evaluación de las vías de coagulación y la hiperfibrinólisis, pues no se recomiendan las transfusiones profilácticas de hemoderivados ni los agonistas de la trombopoyetina. Respecto a la función renal, se ha demostrado que la terapia combinada con terlipresina y albúmina es eficaz en el tratamiento del síndrome hepatorenal, pero se debe administrar con precaución en los pacientes con IHAC-3.³² Las evidencias recientes han caracterizado el papel de los betabloqueadores y la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular en los pacientes con hipertensión portal. Las terapias de investigación, como el soporte hepático extracorpóreo y las terapias con células madre de hepatocitos (diálisis con albúmina y un dispositivo hepático extracorpóreo que incorpora hepatocitos), han mostrado ser prometedoras; sin embargo, hasta este momento podrían utilizarse como terapia puente hacia el trasplante hepático.³³

Se debe alcanzar un objetivo de presión arterial media ≥ 65 mmHg en las primeras horas en los pacientes con insuficiencia circulatoria. Se prefieren los cristaloideos y la solución de albúmina a 5% en lugar de las soluciones salinas como fluidos de reanimación. Se deben evitar las formulaciones de almidones. La norepinefrina es el agente vasopresor de primera línea. La insuficiencia respiratoria debe ser tratada con oxígeno suplementario y ventilación mecánica si es necesario. Se debe considerar la intubación para prevenir la neumonía por aspiración en los pacientes con encefalopatía hepática grave mediante el uso de agentes sedantes de acción corta.⁹

El trasplante de hígado es el único tratamiento eficaz para los pacientes con IHAC. Las tasas de supervivencia un año después del trasplante en los pacientes con IHAC y una o dos fallas orgánicas no difieren significativamente de las de los pacientes sin falla orgánica. En los pacientes con falla de tres o más órganos la supervivencia después del trasplante es de alrededor de 80%, en comparación con tasas de supervivencia de menos de 20% en los que no son sometidos a un trasplante hepático.³⁴

Las tasas de supervivencia después del trasplante de hígado no parecen diferir significativamente según el grado de IHAC, con excepción de los pacientes con IHAC-3. Los pacientes con IHAC-3 presentan una mayor tasa de complicaciones después del trasplante de hígado (infecciones, trombosis de la arteria hepática, complicaciones biliares y neurológicas) y estancias hospitalarias más prolongadas (tanto en el hospital como en la UCI).³⁵ Los factores de mal pronóstico después del TH son el uso de ventilación mecánica, el mayor índice de riesgo del donante, la edad avanzada y el TH 30 días después de estar en la lista de espera.³⁶

Intervenciones distintas del trasplante o el apoyo específico de órganos

Un estudio clínico con grupo control evaluó el uso de MARS® para la IHAC³⁷ y demostró que disminuían la creatinina y la bilirrubina sérica (una función de eliminación de moléculas del sistema de diálisis sin mejorar necesariamente las funciones renales y hepáticas), así como la EH sin la presencia de mejoría en la sobrevida. Otro estudio evaluó el uso de Prometheus en el tratamiento de la IHAC, el cual brindó una reducción significativa de la bilirrubina sérica, debido a la función de filtrado del sistema, aunque sin cambios en la sobrevida.^{38,39}

Factor estimulante de colonias de granulocitos

En varios ensayos clínicos aleatorizados se han realizado estudios con el factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir la mortalidad en los pacien-

tes con ACLF.⁴⁰ Un metaanálisis de estos dos ensayos realizados en Asia (India y China) incluyó un total de 50 pacientes con ACLF y 52 pacientes control (uno controlado con placebo, uno sin ningún tratamiento), y encontró que la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos redujo significativamente la mortalidad a corto plazo (riesgo relativo 0.56; intervalo de confianza 95% de 0.39 a 0.80). Los eventos adversos en el grupo tratado incluyeron fiebre, reactivación del herpes zoster, náuseas y erupción cutánea. Aunque estos resultados fueron favorables, los ensayos fueron pequeños e incluyeron pacientes con ACLF secundaria a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis alcohólica aguda sin evidencia de sepsis, por lo que la generalización de estos resultados en los pacientes con otras etiologías está limitada.^{39,41,42}

Terapia con células madre

Se realizó un metaanálisis de cuatro estudios clínicos controlados y aleatorizados y seis ensayos clínicos no aleatorizados (China, Irán y Suiza) que evaluaron el efecto de la terapia con células madre en los pacientes con IHAC, en los que se reportó una disminución de los niveles de la bilirrubina total, alanina aminotransferasa y albúmina, así como en la puntuación modelo de enfermedad hepática en etapa terminal a los 12 meses de terapia pero no en el INR.^{39,43} Este metaanálisis está limitado por la alta heterogeneidad y el análisis de múltiples tipos de células madre, además de que no evalúa el impacto en la mortalidad en este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

La IHAC es una condición compleja con un curso clínico rápido, alta mortalidad a corto plazo y fenotipos clínicos variables. Es también una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con cirrosis y enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Actualmente falta una definición de consenso internacional para la IHAC, por lo que existe heterogeneidad en la forma en que estos pacientes son identificados y después manejados en diferentes entornos. Si bien queda claro el papel del diagnóstico temprano, la prevención de los factores desencadenantes, la terapia de soporte en la UCI y el trasplante hepático, no existen terapias contra el aumento de la inflamación sistémica. En ausencia de ellas, la prevención de descompensación debe ser la clave y en su defecto la priorización de los pacientes con IHAC para trasplante hepático debe mejorar con el uso de puntajes adecuados. Se necesitan más estudios para aclarar mejor la fisiopatología del síndrome y desarrollar tratamientos distintos de las medidas de soporte previamente descritas.

REFERENCIAS

1. World Health Organization: *Global health estimates*. Ginebra, WHO, 2016.
2. **Sepanlou SG, Saffiri S, Bisignano C et al.**: The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245–266.
3. **Jalan R, D'Amico G, Trebicka J et al.**: New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75(Suppl 1):S14–S26.
4. **Gustot T, Stadlbauer V, Laleman W et al.**: Transition to decompensation and acute–on–chronic liver failure: role of predisposing factors and precipitating events. *J Hepatol* 2021; 75:S36–S48.
5. **Angeli P, Bernardi M, Villanueva C et al.**: EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406–460.
6. **Arroyo V, Moreau R, Kamath PS et al.**: Acute–on–chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
7. **Arroyo V, Moreau R, Jalan R**: Acute–on–chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382: 2137–2145.
8. **Khanam A, Kottlilil S**: Acute–on–chronic liver failure: pathophysiological mechanisms and management. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:752875.
9. **Gambino C, Piano S, Angeli P**: Acute–on–chronic liver failure in cirrhosis. *J Clin Med* 2021;10(19):4406.
10. **Jalan R, Williams R**: Acute–on–chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002;20(3):252–261.
11. **Hernández R, Solá E, Moreau R et al.**: Acute–on–chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66(3):541–553.
12. **Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK et al.**: Acute–on–chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13(4):353–390.
13. **O'Leary JG, Reddy KR, García TG et al.**: NACSELD acute–on–chronic liver failure (NACSELD–ACLF) score predicts 30–day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67(6):2367–2374.
14. **Moreau R, Jalan R, Ginès P et al.**: Acute–on–chronic liver failure is distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144 (7):1426–1437.
15. **Jalan R, Saliba F, Pavesi M et al.**: Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute–on–chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–1047.
16. **Fede G, D'Amico G, Arvaniti V et al.**: Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56(4):810–818.
17. **Arvaniti V, D'Amico G, Fede G et al.**: Infections in patients with cirrhosis increase mortality four–fold and should be used in determining prognosis *Gastroenterology* 2010;139(4): 1246–1256.
18. **Laleman W, Claria J, van der Merwe S et al.**: Systemic inflammation and acute–on–chronic liver failure: too much, not enough. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:1027152.
19. **Gustot T, Fernández J, García E et al.**: Clinical course of acute–on–chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62(1):243–252.
20. **Trebicka J, Fernández J, Papp M et al.**: The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*

- 2020;73(4):842–854.
21. **Xu MM, Kong M, Yu PF *et al.***: Clinical course and outcome patterns of acute–on–chronic liver failure: a multicenter retrospective cohort study. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9(5):626–634.
 22. **Dong X, He J, Chen W *et al.***: Characteristics and outcomes of acute–on–chronic liver failure patients with or without cirrhosis using two criteria. *Sci Rep* 2020;10(1):8577.
 23. **Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR *et al.***: Survival in infection–related acute–on chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250–256.
 24. **Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A *et al.***: Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non–alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2020;26(2):109–133.
 25. **Arroyo V, Angeli P, Moreau R *et al.***: The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74(3):670–685.
 26. **Casulleras M, Zhang IW, López VC *et al.***: Leukocytes, systemic inflammation and immunopathology in acute–on–chronic liver failure. *Cells* 2020;9(12):2632.
 27. **Remmler J, Schneider C, Treuner KT *et al.***: Increased level of interleukin 6 associates with increased 90–day and 1–year mortality in patients with end–stage liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:730–737.
 28. **Fischer J, Silva TE, Silva PE SE *et al.***: From stable disease to acute–on–chronic liver failure: circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017;91:162–169.
 29. **Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N *et al.***: Usefulness of presepsin (sCD14–ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011;17(6):764–769.
 30. **Chen J, Huang ZB, Li H *et al.***: Early diagnostic biomarkers of sepsis for patients with acute–on–chronic liver failure: a multicenter study. *Infect Dis Ther* 2021;10(1):281–290.
 31. **Zaccherini G, Weiss E, Moreau R**: Acute–on–chronic liver failure: definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep* 2021;3(1):100176.
 32. **Vipani A, Lindenmeyer CC, Sundaram V**: Treatment of severe acute on chronic liver failure: management of organ failures, investigational therapeutics, and the role of liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(8):667–676.
 33. **Kumar R, Mehta G, Jalan R**: Acute–on–chronic liver failure. *Clin Med (Lond)* 2020;20(5):501–504.
 34. **Sundaram V, Jalan R, Wu T *et al.***: Factors associated with survival of patients with severe acute–on–chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology* 2019;156:1381–1391.
 35. **Abdallah MA, Waleed M, Bell MG *et al.***: Systematic review with meta–analysis: liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:222–232.
 36. **Goldberg DS, Bajaj JS**: Acute–on–chronic liver failure and liver transplantation: putting the cart before the horse in data analyses and advocating for MELD exceptions. *Liver Transpl* 2021;28(4):535–538.
 37. **Banares R, Nevens F, Larsen FS *et al.***: Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute–on–chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–1162.
 38. **Kribben A, Gerken G, Haag S *et al.***: Effects of fractionated plasma separation and adsorp-

- tion on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142:782–789.
39. **Bajaj JS, O’Leary JG, Lai JC, Wong F, Long MD et al.**: Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117(2):225–252.
 40. **Sharma S, Lal SB, Sachdeva M et al.**: Role of granulocyte colony stimulating factor on the short-term outcome of children with acute on chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10:201–210.
 41. **Engelmann C, Herber A, Franke A et al.**: Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to treat acute-on-chronic liver failure, a multicenter randomized trial (GRAFT study). *J Hepatol* 2021;75(6):1346–1354.
 42. **Chávez TNC, Mendiola PI, Ornelas AVJ et al.**: Granulocyte-colony stimulating factor for acute-on-chronic liver failure: systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2015;14:631–641.
 43. **Xue R, Meng Q, Dong J et al.**: Clinical performance of stem cell therapy in patients with acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Translational Med* 2018;16:126.

Manejo de la ascitis refractaria y la peritonitis bacteriana espontánea

*Jorge Emilio Lira Vera, Catherine Esther Cardona Trabado,
Alejandra Leveque Ozuna*

INTRODUCCIÓN

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis y su desarrollo es un signo de hipertensión portal avanzada. Es el resultado de un círculo vicioso en el que intervienen la vasodilatación arterial esplácnica, la disminución del volumen sanguíneo efectivo, la vasoconstricción renal con la consiguiente retención de sodio y, por último, la retención de líquido extracelular. Además, la inflamación sistémica puede exacerbar la hipertensión portal, contribuir al desarrollo de la ascitis y empeorar el pronóstico del paciente.¹ La ascitis refractaria (AR) y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) son dos complicaciones que pueden ocurrir en los pacientes con cirrosis que desarrollan ascitis. Ambas se relacionan con una menor calidad de vida e implican un mal pronóstico y mayor mortalidad, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportunos resultan fundamentales.

ASCITIS REFRACTARIA

Para el Club Internacional de Ascitis la ascitis refractaria es la que no puede ser manejada mediante tratamiento médico, sea por la falta de respuesta a las dosis máximas de diuréticos (espironolactona de 400 mg/día y furosemida de 160 mg/día) o porque los pacientes desarrollan complicaciones asociadas al uso de diuréticos que impiden la prescripción de una dosis efectiva. También incluye a la asciti-

tis que reaparece después de una paracentesis de gran volumen (PGV) a pesar de la restricción de sodio en la dieta y el uso de diuréticos, como se mencionó en los escenarios descritos.² La ascitis ocurre a un ritmo de 7 a 10% anual, por lo que a los 10 años del diagnóstico de cirrosis 70% de los pacientes desarrollan ascitis. Con el tiempo, hasta 11.4% de los pacientes con ascitis desarrollan AR.³

La AR se puede clasificar en:

1. Resistente a los diuréticos, es decir, ascitis persistente a pesar de la prescripción de dosis máximas de diuréticos.
2. Ascitis intratable, es decir, que los efectos secundarios de los diuréticos impiden el uso de las dosis máximas de dichos fármacos (cuadro 15–1). La ascitis recurrente, que se define como ascitis que se repite al menos tres veces en un año a pesar de la restricción de sodio en la dieta y el tratamiento diurético, puede ser precursora de la AR.⁴

En la figura 15–1 se presentan el abordaje y el tratamiento de los pacientes con AR.

Opciones de tratamiento médico

Restricción de sodio y líquidos en la dieta

La restricción de sodio en la dieta es importante en el manejo de todos los pacientes con ascitis. La revisión frecuente de una bitácora de los alimentos y las bebidas que se consumen puede ayudar a identificar los productos con alto contenido de sodio. Algunos pacientes que han sido catalogados con AR pueden reducir la

Cuadro 15–1. Efectos adversos de los diuréticos que contribuyen a la ascitis intratable

Efecto adverso	Descripción
Calambres	Pueden provocar un deterioro de la calidad de vida y de la movilidad
Encefalopatía hepática	Más común con otros efectos secundarios inducidos por los diuréticos, como deshidratación tras el incremento de su dosis o hiponatremia y alteraciones en el potasio
Ginecomastia	A menudo es dolorosa. Es más común con la espironolactona
Hipercalemia	Es más frecuente con los antagonistas de la aldosterona, en especial si hay deterioro de la perfusión renal concomitante, y con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Hipocalemia	Es más común con los diuréticos de asa
Hiponatremia	Es más común con los diuréticos de asa, ya que inhiben el transportador de Na–K–Cl y, por tanto, la generación de agua libre de solutos
Lesión renal aguda	Se relaciona principalmente con los diuréticos de asa, ya que estos pacientes son muy vulnerables a una rápida reducción del volumen del líquido extracelular, debido a su estado hemodinámico

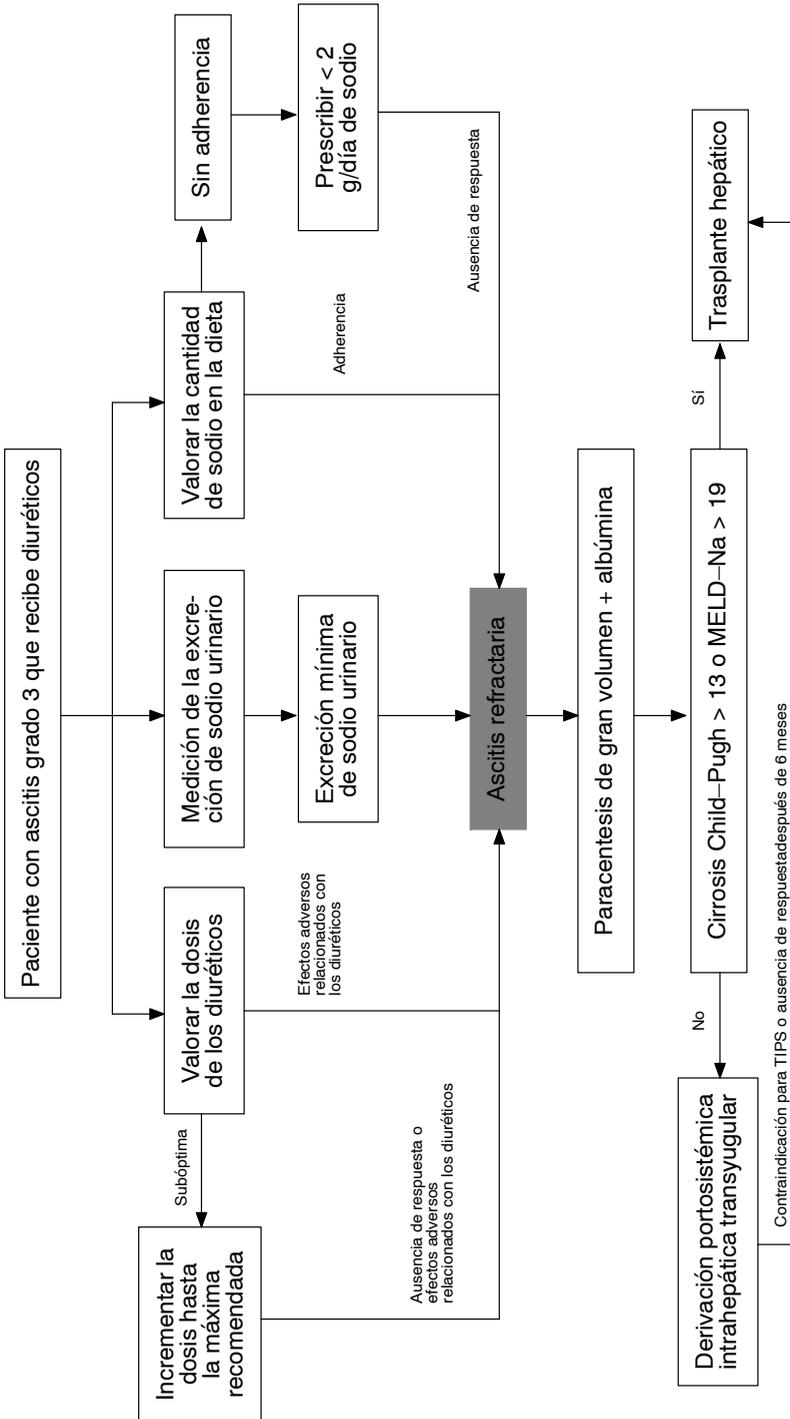


Figura 15-1. Abordaje y tratamiento de la ascitis refractaria. TIPS: derivación portosistémica intrahepática transyugular, MELD: modelo para enfermedad hepática en etapa terminal.

ascitis una vez que se adhieren a una dieta baja en sodio (< 2 g/día). Por otro lado, la restricción de líquidos en un paciente con cirrosis y AR es difícil de aplicar y a menudo es poco práctica. La concentración de sodio en suero a la que se debe restringir la ingesta de líquidos no ha sido bien definida, pero se recomienda un nivel de sodio sérico ≤ 125 mmol/L o la rápida aparición de hiponatremia.⁵

Uso continuo de diuréticos

En los pacientes que tienen ascitis resistente a los diuréticos el uso continuado de diuréticos es ineficaz a la vez que predispone a complicaciones, especialmente a lesión renal. En los pacientes con ascitis intratable con diuréticos no hay información concluyente acerca de que las dosis de diuréticos inferiores a las que han producido efectos secundarios se deban utilizar una vez que éstos hayan disminuido.⁶

Infusión crónica de albúmina

No hay datos suficientes en el tratamiento de la AR para recomendar el uso a largo plazo de infusiones de albúmina fuera del contexto de la PGV. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados para respaldar su uso. La dosis de albúmina utilizada puede ser fundamental para obtener resultados positivos.⁷

Paracentesis de gran volumen

La PGV, definida arbitrariamente como una paracentesis > 5 L, ha demostrado ser segura y eficaz en el tratamiento de la AR. El uso de albúmina es indispensable para evitar una mayor reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo, que puede precipitar la disfunción circulatoria posparacentesis, cuyas manifestaciones son el deterioro renal (incluyendo el síndrome hepatorenal), la hiponatremia dilucional, la encefalopatía hepática (EH) y la muerte. Aunque no se ha realizado un estudio de la dosis–respuesta del uso de albúmina en la PGV, se recomienda la administración de 8 g de albúmina por cada litro de líquido ascítico extraído. Por ejemplo, corresponderían 80 g de albúmina en caso de una extracción de 10 L de líquido ascítico.⁸

Aunque no se ha establecido un límite para la cantidad de líquido ascítico que se puede eliminar en una sola sesión siempre y cuando se administre una cantidad adecuada de albúmina, el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis aumenta con la extracción > 8 L de líquido ascítico evacuado. En los pacientes con inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica < 90 mmHg), hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/L) y lesión renal aguda la administración de albúmina se debe considerar aun cuando la paracentesis no sea de gran volumen.⁹

Derivación portosistémica intrahepática transyugular

Dada su capacidad para reducir la presión portal de forma eficaz, la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) es mejor que la PGV repetida en el control de la AR en pacientes bien seleccionados. Desde el punto de vista fisiológico, la reducción de la presión portal con TIPS permite el retorno gradual del volumen esplácnico a la circulación sistémica a través de la TIPS, mejorando así el volumen sanguíneo efectivo. A su vez, se produce una supresión gradual de los sistemas vasoconstrictores neurohormonales activados durante cuatro a seis meses, momento en el que se genera una diuresis significativa con la eliminación de la ascitis.¹⁰

Aproximadamente 80% de los pacientes eliminarán líquido ascítico con el uso de TIPS. Los pacientes que no lo consiguen deben de ser remitidos para la evaluación de trasplante hepático (TH).¹¹

La selección de los pacientes y el momento de la realización de la TIPS son fundamentales para obtener un resultado satisfactorio. Este procedimiento está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática avanzada definida por una puntuación de Child–Pugh > 13 o una puntuación del modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD: *model for end-stage liver disease*)–Na > 19, y EH en el momento del procedimiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente.¹² Las prótesis para TIPS con un diámetro menor (de 8 a 10 mm) que las convencionales se han asociado a una menor incidencia de EH tras la colocación de TIPS sin comprometer la eficacia en el control de la ascitis.¹³

Trasplante hepático

Los pacientes que tienen AR y una disfunción hepática significativa concomitante que impide la colocación de TIPS (puntuación de Child–Pugh > 13 o una puntuación de MELD–Na > 19) deben ser considerados para TH. Los pacientes con AR y una función hepática preservada pueden estar en desventaja con el actual sistema de asignación de órganos basado en el MELD, ya que los pacientes con ascitis pueden tener un riesgo de mortalidad adicional equivalente de 4 a 5 puntos, sobre todo en los pacientes con una puntuación MELD < 21. Sin embargo, la priorización sólo se puede considerar en los pacientes con una contraindicación estricta para la colocación de TIPS.¹⁴

Tras el TH las anomalías hemodinámicas de la cirrosis descompensada tardarán entre semanas y meses en corregirse. Los pacientes pueden seguir teniendo ascitis durante algún tiempo en el periodo posterior al trasplante y tendrán que continuar con una dieta restringida en sodio hasta que desaparezca la ascitis.¹⁵

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La PBE consiste en el desarrollo de una infección de origen bacteriano en el líquido ascítico, sin una fuente de infección intraabdominal evidente. Se ha postulado que es una consecuencia de la translocación bacteriana del intestino al identificar microorganismos de este sitio en la ascitis estudiada, así como de cambios en la microbiota intestinal, alteración en la permeabilidad intestinal y disfunción del sistema inmunitario. Su diagnóstico se establece con un recuento absoluto de polimorfonucleares en el líquido ascítico mayor de 250/mm³.¹⁶

Se presenta en 2% de los pacientes ambulatorios con ascitis por cirrosis descompensada y confiere una alta mortalidad. La prevalencia global de PBE es de 17.12%, con una gran variabilidad reportada entre diferentes regiones geográficas.¹⁷ Se ha informado una mortalidad intrahospitalaria de 17.6%, y los factores de riesgo son la edad avanzada, el sexo femenino, la EH, la coagulopatía, la hemorragia variceal, la sepsis, la neumonía y la lesión renal aguda.¹⁸

Las elevadas morbilidad y mortalidad de la PBE obligan a su tratamiento inmediato y adecuada prevención.

Tratamiento

Antibióticos

El pilar del tratamiento de la PBE se basa en la administración de antibióticos intravenosos (figura 15–2). Se recomienda el inicio empírico de cefalosporinas de tercera generación en todo paciente con ascitis y polimorfonucleares > 250/mm³ en el líquido ascítico sin un sitio evidente de infección. La cefalosporina considerada como para el manejo de primera línea es la cefotaxima en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 12 h, con un índice de remisión de 90% en los casos de baja sospecha de organismos resistentes a múltiples fármacos. Ante la sospecha de la presencia de éstos se deben utilizar esquemas alternativos de antibióticos, como piperacilina/tazobactam, además de vancomicina en caso de infección previa por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y la daptomicina en el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina.¹⁹ En el cuadro 15–2 se muestran las dosis de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la PBE.

Dado el reciente aumento de las tasas de fracaso del antibiótico inicial, se recomienda realizar una paracentesis diagnóstica 48 h después de iniciar el tratamiento antibiótico para evaluar la respuesta. Una respuesta negativa se define como la disminución del recuento de polimorfonucleares < 25% respecto al valor inicial. La repetición de la paracentesis puede ser innecesaria si se aísla un orga-

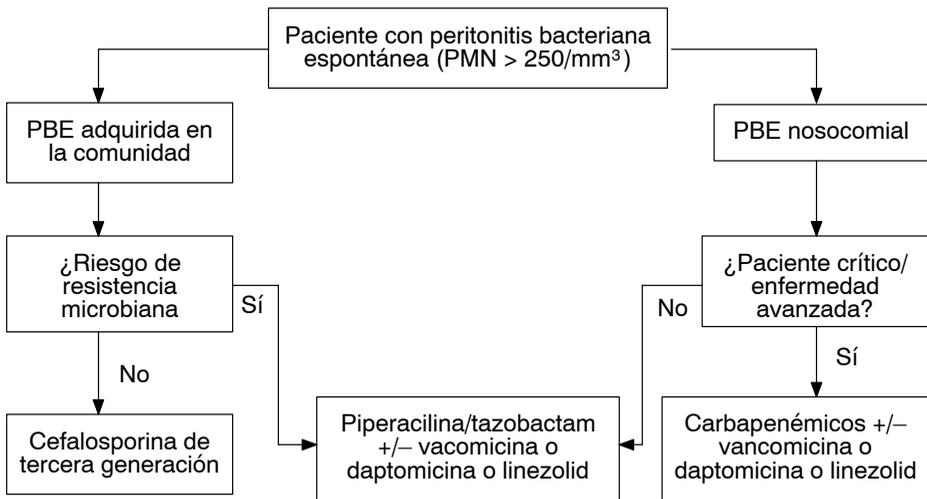


Figura 15–2. Tratamiento antibiótico empírico de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea. mm³: milímetro cúbico. PBE: peritonitis bacteriana espontánea; PMN: polimorfonucleares.

nismo y éste es susceptible al antibiótico utilizado, y si el paciente mejora clínicamente. La duración recomendada de la terapia antibiótica es de cinco a siete días.²⁴

Albúmina

Es esencial valorar cuidadosamente la función renal en los pacientes con cirrosis y una infección, ya que la lesión renal progresiva en este contexto implica un peor

Cuadro 15–2. Antibióticos para el manejo de la peritonitis bacteriana espontánea

Grupo farmacológico	Antibiótico	Dosificación
Cefalosporinas de tercera generación	Cefotaxima	2 g IV cada 12 h
	Ceftriaxona	1 g IV cada 12 h
Penicilinas	Piperacilina/tazobactam	3.375 g IV cada 6 h 4.5 g IV cada 8 h
	Carbapenémicos	Meropenem
	Ertapenem	1 g IV cada 24 h
Glucopéptidos	Vancomicina	15 mg/kg IV cada 12 h
Lipopéptidos cíclicos	Daptomicina	De 4 a 6 mg/kg IV cada 24 h
Oxazolidinonas	Linezolid	600 mg IV cada 12 h
Quinolonas	Ciprofloxacino	400 mg IV cada 12 h

IV: vía intravenosa. Obtenido de las referencias 20 a 23.

pronóstico. En estos pacientes la albúmina desempeña un papel mucho más importante que el de expandir el volumen intravascular, pues mejora la supervivencia de los pacientes con cirrosis y PBE.²⁵

El uso de albúmina resulta fundamental en la prevención de la progresión de la lesión renal aguda. La dosis recomendada para este fin es la administración de 1.5 g/kg el primer día y 1 g/kg el tercer día.²⁶

Profilaxis

Prevención de recurrencia (profilaxis secundaria)

La aparición de la PBE confiere un índice de recurrencia acumulada a un año de 70%, y se relaciona con una pobre sobrevida a largo plazo, por lo que estos pacientes deben ser considerados para TH. Este panorama hace necesaria la prevención de su recurrencia. El norfloxacino es el antibiótico recomendado para la profilaxis secundaria de la PBE (400 mg por vía oral al día), dado que ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollarla. Una alternativa es el ciprofloxacino en dosis de 500 mg al día. No se tiene evidencia suficiente para recomendar otros antibióticos para la profilaxis secundaria de la PBE. Esta profilaxis se debe mantener mientras el paciente aún tenga ascitis.²⁷

Prevención del primer episodio (profilaxis primaria)

No se recomienda profilaxis primaria en todos los pacientes con cirrosis, sino únicamente en los que desarrollan sangrado del tubo digestivo alto o bien en los que tienen ascitis con proteínas bajas (< 1.5 g/L), disfunción renal (creatinina > 1.2 mg/dL, nitrógeno ureico > 25 mg/dL o sodio < 130 mEq/L) y bilirrubina total > 3 mg/dL o cirrosis con puntaje > 9 en las escala de Child–Pugh, o ambas. El norfloxacino también es el antibiótico de elección para la profilaxis primaria (400 mg/día), y se debe suspender una vez que los pacientes presentan mejoría clínica y la ascitis remite. La ceftriaxona en dosis de 1 g/día por vía intravenosa es el antibiótico de elección en los pacientes que ameritan profilaxis primaria por hemorragia variceal.²⁸

Se han estudiado el ciprofloxacino, la rifaximina y el trimetoprim/sulfametoxazol para la profilaxis primaria de la PBE en los pacientes con cirrosis. Sin embargo, por ahora no existen evidencias suficientes para recomendar su uso.²⁹

Manejo concomitante de otros fármacos

Se debe poner especial atención en el uso de determinados fármacos en estos pacientes. Se ha cuestionado el uso de inhibidores de la bomba de protones en los

pacientes con cirrosis y ascitis debido al riesgo de desarrollo de PBE. Es por eso que en caso de que no exista una indicación clara de continuar con los inhibidores de la bomba de protones deben ser suspendidos.³⁰

A pesar de haberse puesto en duda la utilización de los betabloqueadores en los pacientes con cirrosis y ascitis, no existe una indicación clara para suspenderlos. Sin embargo, deben ser utilizados con especial cuidado en los pacientes con enfermedad hepática avanzada y deterioro hemodinámico, y se debe ajustar la dosis o suspender en caso necesario.³¹

PUNTOS CLAVE

- La restricción de sodio en la dieta < 2 g/día es necesaria en los pacientes con AR para reducir la tasa de acumulación de líquido ascítico.
- La paracentesis de gran volumen es el tratamiento de primera línea para la ascitis refractaria. Se recomienda la infusión de albúmina en dosis de 8 g por cada litro de ascitis eliminado para reducir el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis.
- La selección cuidadosa de los pacientes es la clave del éxito de la derivación portosistémica intrahepática transyugular en el tratamiento de la ascitis refractaria.
- Se debe considerar la posibilidad de realizar un trasplante hepático en los pacientes con ascitis refractaria y disfunción hepática significativa concomitante, ya que impide la colocación de TIPS.
- El tratamiento antibiótico empírico de primera línea para la peritonitis bacteriana espontánea adquirida en la comunidad es una cefalosporina de tercera generación intravenosa.
- La respuesta al tratamiento antibiótico empírico se evalúa mediante paracentesis diagnóstica a las 48 h de su inicio. La disminución de los polimorfonucleares < 25% en el líquido ascítico indica falta de respuesta, y se debe ampliar la cobertura antibiótica, además de investigar las causas de peritonitis bacteriana secundaria.
- Los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea deben ser tratados con albúmina intravenosa además de los antibióticos. La dosis es de 1.5 g/kg el primer día y de 1 g/kg el tercer día.
- Los pacientes que se han recuperado de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea deben recibir profilaxis secundaria a largo plazo con norfloxacino.
- Se recomienda la profilaxis primaria para la PBE en los pacientes con cirrosis y hemorragia gastrointestinal superior mediante ceftriaxona en dosis de

1 g intravenoso cada 24 h. La profilaxis primaria para otras situaciones se debe realizar de manera individualizada.

REFERENCIAS

1. **Tsochatzis EA, Gerbes AL:** Diagnosis and treatment of ascites. *J Hepatol* 2017;67(1):184–185.
2. **Fukui H, Kawaratani H, Kaji K, Takaya H, Yoshiji H:** Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions. *Hepat Med* 2018;10:55–71.
3. **Adebayo D, Neong SF, Wong F:** Refractory ascites in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114(1):40–47.
4. **Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F et al.:** Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:937–947.
5. **Bernardi M, Zaccherini G:** Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:487–499.
6. **Oh SW, Han SY:** Loop diuretics in clinical practice. *Electrolyte Blood Press* 2015;13:17–21.
7. **Tandon P, Walling A, Patton H, Taddei T:** AGA clinical practice update on palliative care management in cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:646–656.e3.
8. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
9. **Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P et al.:** Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69:1127–1138.
10. **Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, Praktikno M, Terstiegen S et al.:** Smaller-diameter covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents are associated with increased survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2793–2799.
11. **Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F:** Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:389–395.
12. **Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D:** Optimal management of ascites. *Liver Int* 2020;40(Suppl 1):128–135.
13. **Schepis F, Vizzutti F, García TG, Marzocchi G, Rega L et al.:** Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1153–1162.
14. **Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi JM, Biggins SW:** Moderate ascites identifies patients with low model for endstage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk. *Liver Transpl* 2011;17:129–136.
15. **Biggins SW, Angeli P, García TG, Ginès P, Ling SC et al.:** Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74(2):1014–1048.
16. **Zhang G, Jazwinski FA:** Spontaneous bacterial peritonitis. *JAMA* 2021;325(11):1118.
17. **Tay PWL, Xiao J, Tan DJH, Ng C, Lye YN et al.:** An epidemiological meta-analysis on the worldwide prevalence, resistance, and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:693652.
18. **Elzouki AN, Hamad A, Almasri H, Ata M, Ashour A et al.:** Predictors of short-term mor-

- tality following first episode of spontaneous bacterial peritonitis in hospitalized cirrhotic patients. *Cureus* 2021;13(10):e18999.
19. **Pörner D, von Vietinghoff S, Nattermann J, Strassburg CP, Lutz P:** Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22(12):1567–1578.
 20. **Chávez TNC, Soares WK, Brezis M, Leibovici L:** Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(1):CD002232.
 21. **Jindal A, Kumar M, Bhadoria AS, Maiwall R, Sarin SK:** A randomized open label study of “imipenem vs. cefepime” in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2016;36(5):677–687.
 22. **Salerno F, La Mura V:** Treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2015;33(4):582–585.
 23. **Dever JB, Sheikh MY:** Review article: spontaneous bacterial peritonitis–bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1116–1131.
 24. **Fernández J, Bert F, Nicolas CMH:** The challenges of multi–drug–resistance in hepatology. *J Hepatol* 2016;65(5):1043–1054.
 25. **Paine CH, Biggins SW, Pichler RH:** Albumin in cirrhosis: more than a colloid. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17(2):231–243.
 26. **Trebicka J:** Role of albumin in the treatment of decompensated liver cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2022;38(3):200–205.
 27. **Mücke MM, Mayer A, Kessel J, Mücke VT, Bon D et al.:** Quinolone and multidrug resistance predicts failure of antibiotic prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 2020;70(9):1916–1924.
 28. **García TG, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J:** Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65(1):310–335.
 29. **Pimentel R, Gregorio C, Figueiredo P:** Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta Gastroenterol Belg* 2021;84(2):333–342.
 30. **Hwang SJ, Lee DH, Koh SJ, Kim JW, Park HS et al.:** Correlation between proton pump inhibitors and the complications of liver cirrhosis: a systematic review and meta–analysis. *Turk J Gastroenterol* 2022;33(1):44–52.
 31. **Facciorusso A, Roy S, Livadas S, Fevrier PA, Wekesa C et al.:** Nonselective beta–blockers do not affect survival in cirrhotic patients with ascites. *Dig Dis Sci* 2018;63(7):1737–1746.

Causas de lesión renal aguda en cirrosis: ¿cómo diferenciarlas y manejarlas?

Aldo Torre Delgadillo

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es la disfunción orgánica más común en los pacientes con cirrosis y ascitis. La incidencia de la LRA es de 20 a 45% aproximadamente¹ en los pacientes hospitalizados y puede ser de 54% en los pacientes ambulatorios.² El estadio más grave, establecido como LRA estadio 3, llega a tener una mortalidad intrahospitalaria mayor de 70%.³

La LRA en el paciente con cirrosis puede ser de naturaleza funcional o estructural, es decir, puede ser aguda en los sujetos con cirrosis sin enfermedad renal previa o en los sujetos cirróticos con enfermedad renal previamente establecida, lo que recientemente se ha denominado daño renal agudo sobre enfermedad renal crónica.⁴

Entre las causas de LRA están las causas prerrenales (sangrado, deshidratación, abuso de diuréticos, pérdidas gastrointestinales) y el síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1.

Las causas de agudización de las enfermedades renales estructurales incluyen nefritis intersticial, necrosis tubular aguda y glomerulonefritis. La enfermedad renal crónica se desarrolla entre semanas y meses, alcanzando prevalencias de más de 45% en los pacientes con cirrosis hospitalizados.⁵

La prevalencia de enfermedad renal crónica en los pacientes con cirrosis va en aumento, debido al compromiso metabólico observado en los pacientes con disfunción metabólica asociada a hígado graso, en la que la diabetes es una comorbilidad común.

DEFINICIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA

Se debe tener en cuenta la desnutrición evidente en los pacientes con cirrosis con un importante consumo muscular, lo cual lleva a un infradiagnóstico de la función renal. Por este motivo el término lesión renal aguda es adoptado para definir el daño renal en el paciente con cirrosis acorde a incrementos graduales de las cifras de creatinina sérica (CrS), tomando en consideración los cambios del volumen urinario.⁶

El diagnóstico de LRA se considera con un incremento agudo de la CrS de 0.3 mg/dL en < 48 h, o un incremento de 50% en las cifras de CrS respecto a la cifra basal en los tres meses previos; si este valor no existe, se debe tomar el valor más reciente cercano a dicha fecha. La gravedad de la LRA se establece por estadios, de modo que el estadio 1 representa un daño mínimo, el estadio 2 un incremento de dos veces la CrS basal y el estadio 3 un aumento de tres o más veces la creatinina⁴ (cuadro 16–1).

Actualmente el estadio 1 se subdivide en estadios 1a y 1b, dependiendo de que el valor de CrS sea menor o mayor de 1.5 mg/dL.⁷ La LRA 1b tiene más riesgo de progresar a estadio 2. El SHR se ha renombrado como SHR–LRA y es definido en la LRA estadio 2, pero existe la tendencia a redefinirlo cuando hay un incremento de la CrS (0.3 mg/dL) en menos de 48 h o un aumento de la CrS de 50% respecto a los niveles más bajos en los último tres meses, o cuando el gasto urinario es < 0.5 mL/kg de peso durante más de seis horas.⁸ En la actualidad se deben

Cuadro 16–1. Criterios de diagnóstico de la lesión renal aguda en la cirrosis

Definición de lesión renal aguda: incremento de la CrS (0.3 mg/dL) en menos de 48 h o aumento de 50% o más de la CrS respecto a los niveles basales

Estadio 1: incremento de la CrS (0.3 mg/dL) menos de 48 h o un aumento de 1.5 a 2 veces respecto a los niveles basales

Estadio 2: incremento de la CrS entre dos y tres veces respecto a los niveles basales

Estadio 3: incremento en la CrS > 3 veces respecto a los niveles basales o un valor de CrS mayor de 4 mg/dL (con un incremento agudo de 0.3 mg/dL o inicio de terapia renal de reemplazo)

Curso de la lesión renal aguda:

Progresión de la lesión renal aguda a un estadio superior o necesidad de terapia renal sustitutiva

Regresión de la lesión renal aguda a un estadio menor

Respuesta al tratamiento:

Nula: sin regresión de la LRA

Parcial: regresión de la LRA con un valor final de CrS igual a o mayor de 0.3 mg/dL respecto a los niveles basales

Completa: regresión de la LRA con un valor de CrS de 0.3 mg/dL o menos respecto al valor basal

incluir los conceptos de progresión o regresión de la LRA, así como respuesta nula, parcial o completa al tratamiento (cuadro 16–1).

FACTORES DE PREDICCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA

Inflamación

La inflamación es parte de la fisiopatología de los pacientes con cirrosis. En un estudio de cohorte de 103 pacientes con cirrosis por alcohol la presencia de inflamación sistémica, caracterizada por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fue el factor predictor más importante para el desarrollo de LRA,⁹ seguido de parámetros de disfunción hepática, como elevación de las bilirrubinas o alteración del índice normalizado internacional. Hallazgos similares fueron observados en otro estudio de 365 pacientes con hepatitis alcohólica grave,¹⁰ en los que la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el momento del ingreso hospitalario predijo el desarrollo de LRA y su progresión.

Cambios hemodinámicos

Los factores hemodinámicos e inflamatorios son predictores del desarrollo de LRA. Los puntajes del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal—sodio mayores de 21.7 predicen la LRA dentro de las siguientes 48 h en los pacientes con cirrosis hospitalizados con elevación de la creatinina y parámetros inflamatorios.¹¹

El Consorcio Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas ha identificado puntajes elevados del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal, la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el desarrollo de una segunda infección durante la hospitalización como factores que predicen la progresión a LRA estadio 2, con un riesgo relativo de 1.07, 1.48 y 73.41, respectivamente.¹²

FACTORES PRECIPITANTES DE LESIÓN RENAL AGUDA

A diferencia de los factores predictivos, los factores precipitantes inducen cambios hemodinámicos o exageran la respuesta inflamatoria, y son factores ampliamente conocidos como gatillos para el desarrollo de LRA.

Las infecciones bacterianas son el factor precipitante más común de LRA;¹³ las más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea y las infecciones del tracto urinario, seguidas de las neumonías, la celulitis y las bacteremias.¹⁴ En los pacientes con cirrosis admitidos al hospital con una infección o con el desarrollo de una infección nosocomial la LRA se presenta en 49% de los casos,¹⁵ con progresión a SHR tipo 1 en 9% de los casos.¹⁶ Una vez desarrollada la LRA los pacientes con endocarditis, peritonitis secundaria, neumonía y bacteremia tienen el peor pronóstico.¹⁶

La patología inflamatoria no infecciosa también es precipitante de LRA y ocurre cuando hay una intensa destrucción de hepatocitos. Por ejemplo, 32% de los pacientes con hepatitis alcohólica grave admitidos en el hospital tienen LRA como complicación durante la hospitalización,¹¹ lo cual ocurre en presencia de puntajes elevados del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal, indicando un mayor compromiso hepático y disfunción circulatoria.

Otro factor precipitante menos común son las condiciones que disminuyen el volumen intravascular, como la paracentesis evacuadora de gran volumen sin una adecuada sustitución de volumen, el uso excesivo de diuréticos, el sangrado gastrointestinal, el vómito y la diarrea.¹³ Asimismo, el sangrado gastrointestinal se puede complicar con infecciones bacterianas,¹⁷ condicionado por incremento de la translocación bacteriana, deficiencias de complemento y riesgo de neumonía por aspiración, entre otros.

MANEJO

Medidas generales

El primer paso en el tratamiento de la LRA consiste en diferenciar su naturaleza funcional o estructural. Ante ello se debe tener una adecuada historia clínica e investigar el uso reciente o excesivo de diuréticos, antiinflamatorios, medio de contraste intravenoso o medicamentos nefrotóxicos. La exploración física debe buscar datos de sangrado gastrointestinal, deshidratación y cifras de tensión arterial y de frecuencia cardíaca. En el examen general de orina se debe descartar la presencia de proteinuria y hematuria, realizar una búsqueda intencionada de cilindros y hacer un ultrasonido renal para descartar enfermedad parenquimatosa renal.¹⁸

Entre las comorbilidades asociadas a daño renal hay que buscar hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y dislipidemia.¹⁹

El siguiente paso es la adecuada reanimación de líquidos con sangre en caso de pérdida sanguínea, albúmina o cristaloides en pacientes con nefropatía por

medio de contraste. Los diuréticos deben ser suspendidos; en caso de sospecha de infección los antibióticos se deben iniciar a la brevedad, realizando los cultivos correspondientes.

Albúmina

La albúmina es la molécula preferida para la reanimación de los pacientes con LRA. Es un expansor de volumen con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladores y estabilizadoras del endotelio.²⁰

La dosis recomendada es de 1 g de albúmina/kg de peso en dosis máxima de 100 g por día.²¹ Una dosis acumulada de 600 g (lo cual es equivalente a 50 g/día durante 12 días) provoca una sobrevida a 90 días de 41.6 vs. 24.8%.²² Los pacientes deben ser monitoreados por sobrecarga de volumen, así como por desarrollo de edema pulmonar. Los pacientes con LRA prerrenal usualmente responden a la precarga con albúmina, con una disminución de la CrS a valores normales; los pacientes que progresan a SHR-LRA muestran un incremento progresivo de los niveles de CrS.

Vasoconstrictores en el síndrome hepatorenal

Los vasoconstrictores sistémicos son usualmente requeridos para mejorar la hemodinámica sistémica en un intento de mejorar la función y la perfusión renal, lo cual depende de la gravedad de la disfunción hepática y renal al tiempo de diagnóstico de la LRA. Se ha establecido que los pacientes que reciben tratamiento vasoconstrictor con mayores niveles de CrS tienen más probabilidad de progresar en la falla renal y menos probabilidad de recobro.²³

Terlipresina

La terlipresina es un análogo de vasopresina que induce vasoconstricción por acción directa sobre los receptores V1 de las células del músculo liso vascular. Al inducir la vasoconstricción se disminuye el flujo portal, reduciendo la presión portal.²⁴ La vasoconstricción en la circulación sistémica mejora la presión arterial media, la presión de perfusión renal y el flujo plasmático renal.

La terlipresina puede ser dada por un vía periférica vascular a manera de bolo o infusión continua en dosis de 0.5 a 2 mg cada dos a seis horas, en dosis máxima de 12 mg al día.²⁵ La reversibilidad del SHR-LRA se logra en 27% de las cohortes estadounidenses y en 43.5% de las cohortes europeas.²⁵ Se requiere vigilar estrechamente los efectos colaterales, como necrosis de los ortijos, dolor precordial, dolor abdominal, diarrea e hiponatremia.

Su uso siempre se debe acompañar de albúmina para un impacto mayor en la sobrevida.²⁶ Entre los factores predictores de respuesta a la terlipresina está la CrS basal < 5 mg/dL, la bilirrubina sérica basal < 10 mg/dL, los estadios menores de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC) y el aumento sostenido de la presión arterial media > 5 mmHg al tercer día de tratamiento.

Noradrenalina

La noradrenalina es un vasoconstrictor alfaagonista con efectos vasoconstrictores sistémicos que disminuye las resistencias vasculares periféricas e incrementa la presión arterial. Se debe aplicar en la unidad de terapia intensiva a través de un catéter venoso central en dosis de 0.5 a 3 mg/h.²⁷ Es eficaz en el tratamiento del SHR tipo 1, con una eficacia similar a la de la terlipresina, pero con menos efectividad en los pacientes con IHAC,²⁸ debido a un menor impacto en la presión portal, la translocación bacteriana y la modificación de la inflamación.

Midodrina más octreótida

La midodrina es un agonista de los receptores alfaadrenérgicos que combinada con octreótida es comunmente usada en EUA, ya que la terlipresina no está disponible. La acción de la midodrina mejora la presión arterial sistémica y la presión de perfusión renal, y la octreótida tienen efectos inhibitorios en la vasodilatación del lecho esplácnico, con la consecuente disminución de la presión portal. La dosis de midodrina es ascendente de 7.5 a 12.5 mg tres veces al día con el fin de incrementar la presión arterial media 15 mmHg; la dosis de octreótida es de 100 a 200 µg por vía subcutánea tres veces al día.²⁹ Su eficacia es menor cuando es comparada con la terlipresina en el manejo del SHR en términos de mejora de la función renal y reversión del SHR.³⁰

Terapia renal de sustitución

El uso de la terapia renal de sustitución en los pacientes con SHR–LRA es controversial. Por lo general no es recomendada salvo que se tenga una causa reversible de la LRA.³¹ No se debe usar en los pacientes con SHR–LRA que no responden al tratamiento vasoconstrictor, ya que sólo alarga la estancia hospitalaria sin un impacto en la sobrevida.³² Actualmente se ha observado en los pacientes con IHAC y LRA que el número de fallas orgánicas y no la LRA son las que predicen la mortalidad a 28 días.³³ En los pacientes que son candidatos de trasplante hepático se debe iniciar la terapia renal de sustitución, aunque su uso prolongado tiene un impacto negativo en los resultados renales postrasplante.³⁴

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo del SHR–LRA, dado que corrige la disfunción hepática y la hipertensión portal. Después del trasplante hepático cerca de 80% de los pacientes recobran la función renal en un tiempo promedio de 14 días.³⁵ El factor predictor más importante de la falta de recobro de la función renal es la duración de la terapia de sustitución renal antes del trasplante, llegando a establecer la falta de recuperación de la función renal ante 14 días o más de terapia renal de sustitución.¹³ La sobrevida a un año de los pacientes que reciben trasplante hepático en el contexto de SHR–LRA es de 97%.¹³

PRONÓSTICO

El desarrollo de SHR–LRA en los pacientes con cirrosis descompensada conlleva un pobre pronóstico y una alta mortalidad a dos semanas si no es tratado.³⁶ Los pacientes que reciben terlipresina tienen una sobrevida de 27 a 54.2% a 90 días.²⁵ La presencia de IHAC tiene un impacto negativo en la respuesta al tratamiento y los niveles elevados de lactato se han identificado como un marcador de mal pronóstico.³⁷ La presencia de lesión renal crónica incrementa el riesgo de otras fallas orgánicas. Por cada disminución de 10 mL/min en el estimado de la filtración glomerular hay un incremento de 10.5% del riesgo de falla circulatoria, de 7% de falla cerebral y de 5.8% de falla respiratoria.⁵

RESUMEN

La LRA es la causa más común de falla orgánica en los pacientes con cirrosis descompensados con ascitis. Su reconocimiento temprano e inmediato tratamiento llevan a mejores desenlaces. La terlipresina es el vasoconstrictor más usado y debe ser empleado con albúmina. El trasplante hepático es la terapia definitiva para los pacientes con SHR–LRA.

REFERENCIAS

1. **García TG, Parikh CR, Viola A:** Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48: 2064–2077.
2. **Tsien CD, Rabie R, Wonf F:** Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62:131–117.

3. **Belcher JM, García TG, Sanyal AJ et al.:** Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753–762.
4. **Angeli P, Ginès P, Wong F et al.:** Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–547.
5. **Wong F, Reddy KR, O’Leary JG et al.:** Impact of chronic kidney disease on outcomes in cirrhosis. *Liver Transpl* 2019;25:870–880.
6. **Wong F, Nadim MK, Kellum JA et al.:** Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
7. **Fagundes C, Barrero R, Guevara M et al.:** A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474–481.
8. **Angeli P, García TG, Nadim M et al.:** News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2019;71:811–822.
9. **Altamirano J, Fagundes C, Domínguez M et al.:** Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:65–71.
10. **Maiwall R, Chandel SS, Wani Z et al.:** SRIS at admission is a predictor of AKI development and mortality in hospitalized patients with severe alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2016; 61:920–929.
11. **Sujan R, Cruz LM, Altamirano J et al.:** A validated score predicts acute kidney liver injury and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Liver Transpl* 2018;24:1655–1664.
12. **Wong F, Reddy R, Tandon P et al.:** The natural history of stages 2 and 3 acute kidney injury in hospitalized patients with decompensated cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2019;70:3–691.
13. **Wong F, Leung W, Al Beshir M et al.:** Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:300–307.
14. **Ekpanyapong S, Reddy KR:** Infections in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17:254–270.
15. **Wong F, O’Leary JG, Reddy KR et al.:** The new consensus definition of acute kidney injury accurately predicts mortality in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 2013; 145:1280–1288.
16. **Fernández J, Acevedo J, Prado V et al.:** Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2017;37: 385–395.
17. **Tandon O, Abalde JG, Keough A 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;13:1189–96–2.
18. **Wong F, Angeli P:** New diagnostic criteria and management of acute kidney injury. *J Hepatol* 2017;66:860–861.
19. **Bolignano D, Zoccali C:** Non proteinuric rather than proteinuric renal disease are the leading cause of end-stage kidney disease. *Nephro Dial Transpl* 2017;32(Suppl 2):ii194–ii199.
20. **Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP et al.:** Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009;50:555–564.
21. **Salerno F, Gerbes A, Ginès P et al.:** Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.

22. **Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM:** Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose response meta analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:167.
23. **Wong F, O'Leary JG, Reddy KR et al.:** Acute kidney injury in cirrhosis: baseline serum creatinine predicts patients outcomes. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1103–1110.
24. **Moller S, Hansen EF, Becker U et al.:** Central and systemic hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000;20:51–59.
25. **Martin Llahi M, Pepin MN, Guevara M et al.:** Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
26. **Sanyal AJ, Boyer T, Frederick RT et al.:** Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomized clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1390–1402.
27. **Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi VW et al.:** Noradrenaline vs. terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499–505.
28. **Arora V, Maiwall R, Rajan V et al.:** Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology* 2020;71:610.
29. **Angeli P, Volpin R, Rerunda G et al.:** Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690–1697.
30. **Cavallin M, Kamath PS, Merli M et al.:** Terlipressin plus albumin versus midrodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567–574.
31. **Nadim MK, Kellum JA, Davenport A et al.:** Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012;16:R23.
32. **Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N et al.:** Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care* 2015;30:969–974.
33. **Angeli P, Rodríguez E, Piano S et al.:** Acute kidney injury and acute on chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut* 2015;64:1616–1622.
34. **Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND et al.:** Prognosis of patients with cirrhosis and AKI who initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:16–25.
35. **Utaki P, Emyoo T, Anothaisintawee T et al.:** Clinical outcomes after liver transplantation for hepatorenal syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Biomed Res int* 2018; 2018:5362810.
36. **Ginès P, Guevara M, Arroyo V et al.:** Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–1827.
37. **Sun DQ, Zheng CF, Lu FB et al.:** Serum lactate level accurately predicts mortality in critically ill patients with cirrhosis with acute kidney injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30:1361–1367.

Encefalopatía hepática. Clasificación y diagnóstico

Juan Miguel Abdo Francis, Jorge Emilio Lira Vera

La encefalopatía hepática (EH) es un trastorno metabólico que genera disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática o derivación portal sistémica. Se manifiesta como un amplio espectro de anomalías neuropsiquiátricas potencialmente reversibles que van desde alteraciones subclínicas hasta el estado de coma, habiendo excluido las anomalías neurológicas y metabólicas no relacionadas.

Se puede clasificar dependiendo de cuatro factores: la presencia de una enfermedad subyacente, la gravedad de las manifestaciones, el tiempo que ha transcurrido y la presencia de factores precipitantes.¹

ENFERMEDAD SUBYACENTE

Esta clasificación depende de la condición previa que la origina; se divide en:

1. Encefalopatía hepática que ocurre en el contexto de falla hepática aguda.
2. Encefalopatía hepática que ocurre en el contexto de un *bypass* portosistémico con enfermedad hepatocelular intrínseca.
3. Encefalopatía hepática que ocurre en el contexto de cirrosis con hipertensión portal o *shunt* sistémico.

GRAVEDAD DE LAS MANIFESTACIONES

Esta clasificación depende de las manifestaciones clínicas:

- **Mínima:** resultados anormales en las pruebas neuropsicométricas o neuropsicológicas sin manifestaciones clínicas.
- **Grado I:** cambios en el comportamiento, confusión leve, alteraciones del habla y el sueño.
- **Grado II:** letargo y confusión moderada.
- **Grado III:** confusión marcada (estupor), habla incoherente, somnolencia que permite el despertar.
- **Grado IV:** coma, no responde al dolor.

La encefalopatía de cambios mínimos y la de grado I se encuentran dentro del grupo denominado encefalopatía encubierta, y se clasifican con los criterios de West Haven^{2,3} (cuadro 17-1).

TIEMPO

Otro factor para clasificar la encefalopatía hepática es la temporalidad, que se relaciona con el tiempo de manifestación de los episodios o las alteraciones del comportamiento. La evolución temporal de la encefalopatía hepática puede ser episódica o recurrente, cuando los episodios de encefalopatía hepática ocurren dentro de un intervalo de tiempo de seis meses o menos; y persistente, cuando el patrón de alteraciones del comportamiento siempre está presente y a pesar de las fluctuaciones en el nivel de conciencia los pacientes no regresan al estado mental normal, y está intercalada con episodios de encefalopatía hepática manifiesta y encubierta^{4,5} (cuadro 17-2).

La encefalopatía hepática por cirrosis o hipertensión portal, es decir, la de tipo C, se subdividió en 2009 en:

1. Encefalopatía episódica, subclasificada en precipitada, espontánea o recurrente.
2. Encefalopatía persistente, subclasificada en leve, grave y dependientes de tratamiento.
3. Encefalopatía mínima⁶ (cuadro 17-3).

FACTORES PRECIPITANTES

Puede ser precipitada o no precipitada; en caso de ser precipitada los factores deben ser especificados. Los principales elementos involucrados se clasifican en seis grupos:

Cuadro 17-1. Criterios de West Haven

CWH con EHM	ISHEN	Descripción	Criterios	Comentario
Grado 0 Sin deterioro Encefalopatía hepática mínima	Encubierta	<ul style="list-style-type: none"> • Sin encefalopatía en absoluto, sin antecedentes de enfermedad hepática • Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas de pruebas que exploran la velocidad psicomotora/funciones ejecutivas o alteraciones neurofisiológicas sin evidencia clínica de cambio mental 	<ul style="list-style-type: none"> • Se prueba y se demuestra que goza de salud • Resultados anormales de pruebas psicométricas o neuropsicológicas establecidas sin manifestaciones clínicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin criterios universales para el diagnóstico • Se requieren estándares locales y experiencia
Grado I		<ul style="list-style-type: none"> • Falta de conciencia trivial • Euforia o ansiedad • Lapso de atención acortado • Deterioro de la suma o la resta • Ritmo del sueño alterado • Cambios en el comportamiento • Confusión leve • Dificultad para hablar • Asterixis leve 	<ul style="list-style-type: none"> • A pesar de estar orientado en el tiempo y el espacio, el paciente parece tener algún deterioro cognitivo/conductual con respecto a su estándar en el examen clínico o a los cuidadosos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los hallazgos clínicos generalmente no son reproducibles
Grado II	Manifiesta	<ul style="list-style-type: none"> • Letargo o apatía • Desorientación en el tiempo • Cambio de personalidad evidente • Confusión moderada • Comportamiento inapropiado • Dispraxia • Habla con arrastre de palabras • Asterixis 	<ul style="list-style-type: none"> • Desorientación temporal (al menos tres de los siguientes son incorrectos: día del mes, día de la semana, mes, estación o año) ± los otros síntomas mencionados 	<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos clínicos variables, pero reproducibles hasta cierto punto
Grado III		<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia a semiestupor • Sensibilidad a los estímulos • Confusión marcada • Desorientación • Comportamiento extraño • Habla incoherente • Hiperrreflexia • Rigidez muscular, <i>clonus</i> • Asterixis 	<ul style="list-style-type: none"> • Desorientación en el espacio (al menos tres de los siguientes mal informados: país, estado, ciudad, lugar) ± los otros síntomas mencionados 	
Grado IV		<ul style="list-style-type: none"> • Coma • Asterixis ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • No responde a los estímulos dolorosos • Postura de descerebración/descorticación 	<ul style="list-style-type: none"> • Estado comatoso usualmente reproducible

* CWH: Criterios de West Haven; EHM: encefalopatía hepática mínima; ISHEN: *International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*.

Cuadro 17–2. Clasificación de la encefalopatía hepática según la enfermedad subyacente, las manifestaciones, la temporalidad y los factores precipitantes

Tipo (criterios del Congreso Mundial de Salud de Gastroenterología)	Grado		Tiempo	Espontáneo o precipitado
A Encefalopatía hepática que ocurre en el marco de insuficiencia hepática aguda, presencia de edema cerebral	EHM	Encubierta	Episódica	Espontánea
B Encefalopatía hepática que se produce en el contexto de una derivación portosistémica sin enfermedad hepatocelular intrínseca	1		Recurrente	
C Encefalopatía hepática que ocurre en el contexto de cirrosis con hipertensión portal o derivación sistémica	2	Manifiesta		Persistente
	3		Persistente	
	4			

EHM: encefalopatía hepática mínima.

- Incremento de amonio.
- Uso de medicamentos.
- Deshidratación/hipovolemia.
- Derivación portosistémica.
- Oclusión vascular.
- Neoplasias.

Los factores precipitantes se subclasifican según el fármaco, el aumento de la producción/absorción/entrada de amonio al cerebro, la deshidratación, la oclusión vascular, el carcinoma hepatocelular primario y la derivación portosistémica.

Cuadro 17–3. Clasificación según los Criterios del Congreso Mundial de Salud de Gastroenterología

Tipo A (por insuficiencia hepática aguda)	Tipo B (por derivación portosistémica)	Tipo C (por cirrosis/hipertensión portal/derivación sistémica)
		Episódica <ul style="list-style-type: none"> • Precipitada • Recurrente • Espontánea
		Persistente <ul style="list-style-type: none"> • Leve • Grave • Dependiente del tratamiento
		Mínima

Entre los fármacos se encuentran las benzodiazepinas, los hipnóticos análogos a las benzodiazepinas, el alcohol y los narcóticos que actúan a nivel del sistema nervioso central. El aumento de amonio puede ocurrir debido a la ingesta excesiva de proteínas en la dieta, hemorragia gastrointestinal (p. ej., por varices esofágicas, lo que lleva a una mayor absorción de amoniaco y nitrógeno en el intestino), infección al activar las citocinas inflamatorias, alteraciones electrolíticas —como la hipopotasemia—, estreñimiento por el aumento de la producción intestinal y la absorción de amoniaco, y alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica favorece el paso de amoniaco a través de la barrera hematoencefálica. La hipocalcemia favorece la producción renal de amoniaco. El aumento del catabolismo tisular supone una carga endógena de nitrógeno que provoca un aumento del amoniaco y puede causar insuficiencia renal prerrenal.

La deshidratación es causada por vómitos, diarrea, hemorragia, uso de diuréticos o paracentesis de gran volumen. Por otra parte, la oclusión vascular se debe a la trombosis de la vena hepática o de la vena porta. Las derivaciones espontáneas, radiográficas o colocadas quirúrgicamente son factores precipitantes de encefalopatía hepática, por lo que son contraindicación de colocación como tratamiento de la hipertensión portal en un paciente con afección del estado neurológico (cuadro 17-4).

La encefalopatía episódica espontánea no presenta factores precipitantes, y la recurrente se presenta dos o más veces al año; también está la secundaria a la pre-

Cuadro 17-4. Factores precipitantes de encefalopatía hepática

Incremento de amonio	Medicamentos	Deshidratación/hipovolemia	Derivación portosistémica	Oclusión vascular	Neoplasia
• Infecciones	• Alcohol	• Vómito	• TIPS	• Trombosis de la vena porta	• Carcinoma hepatocelular
• Exceso de ingesta de proteínas	• Benzodiazepinas	• Diarrea	• Corticoides espontáneos	• Trombosis de la vena hepática	
• Hemorragia gastrointestinal	• Narcóticos	• Hemorragia			
• Trastornos electrolíticos		• Diuréticos			
• Constipación		• Paracentesis de gran volumen			
• Alcalosis metabólica					

TIPS: derivación portosistémica intrahepática transyugular.

sencia de factores precipitantes, previamente mencionados. La encefalopatía persistente es de grado I y la grave va de grados II a IV según los criterios de West Haven. Ésta presenta déficit no cognitivos y cognitivo que afectan negativamente el funcionamiento social y ocupacional. Es de vital importancia destacar que la encefalopatía hepática mínima se presenta en hasta 80% de los pacientes con cirrosis. La encefalopatía mínima es una forma de encefalopatía hepática que no está asociada a ningún signo evidente de disfunción cognitiva, pero sí a déficit cognitivos que se pueden demostrar con pruebas neuropsicológicas. Se ha demostrado que la encefalopatía mínima afecta la calidad de vida general y la capacidad para trabajar, y se ha asociado a un mayor riesgo de accidentes automovilísticos y caídas, y progresión a encefalopatía hepática manifiesta.^{7,8}

DIAGNÓSTICO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Las manifestaciones clínicas de la EH comprenden un amplio rango, ya que van desde sutiles hasta el estado de coma. Los cambios discretos se aprecian en la pérdida de atención y orientación, la alteración del ritmo del sueño y los cambios de comportamiento, y se acentúan de manera paralela a la gravedad del cuadro. Estas alteraciones, imperceptibles durante la exploración física no instrumentada, pasan inadvertidas para el clínico, por lo que se debe hacer uso de pruebas especializadas para su detección. La EH manifiesta, a diferencia de la encubierta (EH_e), es una entidad de diagnóstico clínico que se establece tras la exclusión de otras causas probables de disfunción cerebral⁹ (cuadro 17-5).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ENCUBIERTA

Es un diagnóstico difícil de establecer, dado que no hay desorientación ni asteri-

Cuadro 17-5. Diagnósticos diferenciales de la encefalopatía hepática

Cuadros de estado confusional agudo	Cuadros de presentación subaguda o crónica
Diabetes mellitus	Demencia
Alcohol	Neoplasia intracraneal
Tóxicos	Apnea obstructiva del sueño
Neuroinfecciones	
Trastornos electrolíticos	
Trastornos psiquiátricos	
Evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico	
Traumatismo craneoencefálico	

xis en la exploración física. Sin embargo, los pacientes con EH grado 1 de los criterios de West Haven, que actualmente se incluyen en este grupo, pueden presentar alteraciones cognitivas reconocidas por ellos mismos o por personas cercanas. Los pacientes que la padecen presentan anomalías en las pruebas psicométricas, especialmente en las áreas de atención, coordinación visual–espacial y velocidad psicomotora/tiempo de reacción. Por lo tanto, las estrategias de las pruebas de diagnóstico se centran en encontrar estas anomalías mediante pruebas de papel y lápiz, computarizadas o neurofisiológicas.

Pruebas de papel y lápiz

Una batería de pruebas de papel y lápiz, denominada puntuación psicométrica de la encefalopatía hepática, suele constituir la regla de oro para identificar la EHe, debido a su alta sensibilidad (96%) y especificidad (100%) con un punto de corte ≤ 4 ; un puntaje ≤ 6 confiere un mal pronóstico. La prueba psicométrica para encefalopatía hepática (PHES: *psychometric hepatic encephalopathy score*) es en realidad el puntaje total obtenido de las cinco subpruebas del *test* del síndrome de encefalopatía portosistémica: pruebas de conexión numérica A y B, prueba de símbolos y dígitos, prueba de puntos en serie y prueba de trazado de líneas. Esta batería de pruebas de papel y lápiz requiere de 15 a 20 min para ser completada^{10–12} (figura 17–1).

La batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico es una batería de papel y lápiz de 20 a 25 min. Incluye pruebas con derechos de autor que evalúan los dominios corticales y subcorticales. Sin embargo, recientemente no se ha utilizado en este campo, debido a que los dominios de lenguaje y memoria están relativamente preservados en la EHe, por lo que disminuye su rendimiento diagnóstico.

Pruebas computarizadas

La prueba de control inhibitorio evalúa la inhibición, la capacidad de atención, la vigilancia y la memoria de trabajo. En ella el paciente responde a las letras objetivo (como “X” y “Y”) y no a los señuelos (objetivos no “X” ni “Y”). Se diagnostica EHe cuando los pacientes tienen tiempos de reacción más largos, una tasa más baja de respuestas a los objetivos y una tasa más alta de respuestas a los señuelos, con una sensibilidad de 87% y una especificidad de 77%. Es fácil de administrar, es gratuita y está validada; sin embargo, requiere pacientes altamente funcionales.¹³

La *Encephalapp Stroop Smartphone App* es una herramienta que evalúa la velocidad psicomotora y el estado de alerta cognitivo mediante la medición del

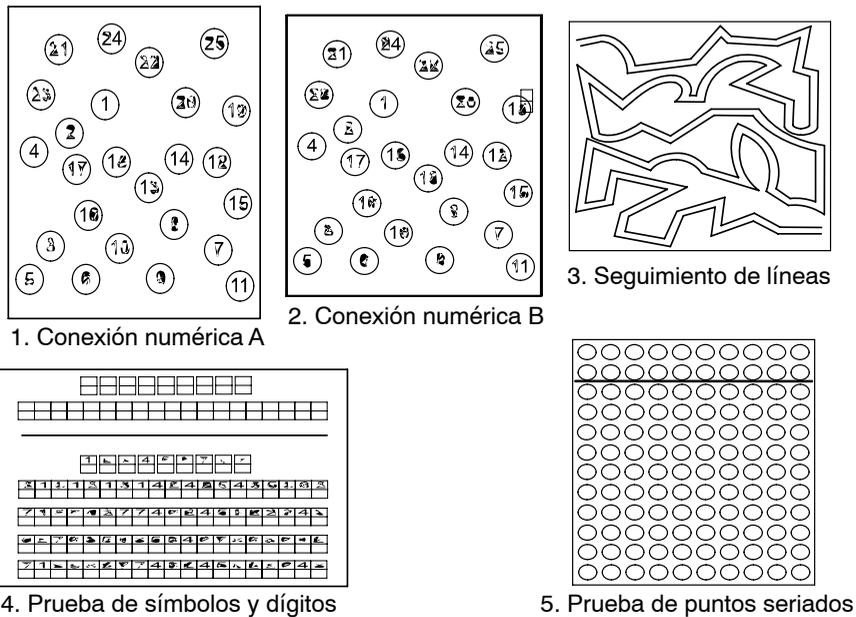


Figura 17–1. Puntuación psicométrica de la encefalopatía hepática.

tiempo para identificar correctamente una serie de símbolos con diferentes colores (*off-time*) y palabras impresas con diferentes colores (*on-time*). Un corte > 190 seg identifica la EHe con una excelente precisión. La aplicación es gratuita, fácil de usar y accesible, y puede ser ideal para los centros que no tienen acceso a las pruebas formales o para los clínicos que están interesados en un cribado rápido para separar a los pacientes que de otro modo resultarían normales en las pruebas formales.¹⁴

Pruebas neurofisiológicas

El electroencefalograma es una prueba electrofisiológica que se puede utilizar para acceder a las alteraciones neuropsiquiátricas. La sensibilidad para diagnosticar la EH oscila entre 43 y 100%, aunque se asocia a variabilidad interobservador e intraobservador. Además, exige muchos recursos, como el requerimiento de un técnico y un neurólogo, y es costoso, por lo que puede no ser ideal para diagnosticar la EHe.¹⁵

La prueba de frecuencia crítica de parpadeo es una herramienta que mide el estado metabólico energético de las células gliales de Müller en la retina, que son anatómicamente afines a los astrocitos y, por lo tanto, se considera que reflejan



Figura 17–2. Prueba de frecuencia crítica de parpadeo.

los procesos metabólicos cerebrales relevantes en la EH sobre el procesamiento visual, la excitación y la atención. Con unas gafas que protegen de la luz exterior la persona observa una luz de diodo roja que pulsa a una frecuencia de 60 Hz, percibida como fundida. La frecuencia del parpadeo disminuye hasta que se percibe como parpadeo, cuando el paciente pulsa inmediatamente un botón de la empuñadura. El resultado de esta prueba consiste en el promedio del valor de nueve ejecuciones. Un resultado menor de 39 Hz indica disfunción cerebral. Sin embargo, hasta 10% de los pacientes no pueden completar la prueba por problemas visuales o técnicos¹⁶ (figura 17–2).

Los potenciales evocados, visuales, auditivos y somatosensoriales también se han utilizado para diagnosticar la EHe. Sin embargo, estas pruebas son muy variables y sus resultados son inconsistentes.¹⁷

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MANIFIESTA

El diagnóstico de la EH manifiesta es clínico tras la exclusión de otras causas probables de disfunción cerebral, independientemente del nivel sérico de amonio. Es común que los niveles de amonio se obtengan durante la evaluación de la en-

fermedad hepática crónica. Sin embargo, la evidencia no respalda su medición en estas circunstancias.

La historia del uso de amonio en el abordaje diagnóstico de la EH del paciente con cirrosis, aunque ha sido larga, se ha encaminado hacia la irrelevancia, pues el amonio es solamente una parte de la historia y la fisiopatología de la EH. En 1963 Stahl demostró que los niveles de amonio no se correlacionan con los síntomas de EH. En 2004 Shawcross y col. aclararon la dependencia de los efectos del amonio sobre los síntomas en la respuesta inflamatoria del paciente. En 2020 Haj y Rockey identificaron la falta de utilidad de los niveles de amonio en el manejo clínico de los pacientes con EH y cirrosis.

Además, la medición de amonio puede ser engañosa en los pacientes con cirrosis y causar pruebas y tratamientos innecesarios. Incluso en los pacientes con EH establecida el monitoreo seriado del amonio no es útil para el seguimiento de la evolución sino más bien los hallazgos clínicos que muestra el paciente. Los niveles de amonio en sangre se correlacionan pobremente con el grado de encefalopatía hepática.^{18–23}

El diagnóstico de EH manifiesta se basa en la anamnesis y la exploración física, la exclusión de diagnósticos diferenciales de alteración del estado mental y la evaluación de las causas desencadenantes. En la actualidad no existen marcadores de laboratorio que puedan ser utilizados para diagnosticar la EH. Sin embargo, sí son útiles para definir los factores precipitantes o las etiologías alternativas de la alteración del estado mental en un paciente con cirrosis. La identificación de los factores precipitantes es fundamental, pues el hecho de no reconocerlos y tratarlos resultará en la recurrencia de EH y un peor pronóstico para el paciente.^{24,25} Estos factores se describen en el cuadro 17–2.

Clínicamente los pacientes con EH manifiesta presentan déficit neurológicos globales. En los estadios 2 y 3 de los criterios de West Haven las anomalías del sistema motor son clínicamente evidentes. Éstas incluyen hiperreflexia, hipertensión, asterixis, bradicinesias, rigidez, temblores y ataxia. La asterixis no es patognomónica de la EH, ya que se puede observar en otros procesos, como la hipercapnia y la uremia. Desde el punto de vista mental, tanto conductual como cognitivo, los pacientes pueden mostrar agresividad, agitación, desorientación respecto al tiempo y al lugar, un comportamiento extraño, cambios de personalidad, problemas de dicción, apatía y letargo. En el estadio 4 los pacientes están en coma y la exploración revelará la disminución o la ausencia de los reflejos tendinosos profundos, con la presencia de signos del tracto piramidal sin asterixis, de tal forma que el deterioro del estado de alerta y la desorientación aumentan progresivamente de acuerdo con la gravedad del episodio de EH.²⁶

Todos los brotes de EH deben ser clasificados de acuerdo con las cuatro categorías fundamentales: tipo de enfermedad subyacente, gravedad, temporalidad y evento precipitante. Se deben buscar causas diferentes de la EH cuando no re-

sulte tan obvia la integración de dichas clasificaciones o bien se presenten signos y síntomas de focalización neurológica motores y sensitivos, afasia y hemianopsia. Aunque los estudios de imagen no se recomiendan de forma rutinaria como herramienta diagnóstica de EH, la tomografía computarizada y la resonancia magnética de cráneo pueden ayudar a excluir otras patologías intracraneales, especialmente en sujetos con focalización neurológica. Los diagnósticos diferenciales de EH se enlistan en el cuadro 17–2.²⁷

REFERENCIAS

1. **Amodio P, Marchetti P, del Piccolo F et al.:** Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:159.
2. **Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al.:** Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716.
3. **Amodio P:** Current diagnosis and classification of hepatic encephalopathy. *J Clin Exper Hepatol* 2018;8(4):432–437.
4. **Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM et al.:** Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332.
5. Cleveland Clinic: *Hepatic encephalopathy*. 2022.
6. **Delgado A et al.:** Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática. Generalidades. *Rev Gastroenterol Méx* 2009;74(2):161–163.
7. **Ferenci P:** Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: still a challenge. *Gut* 2013;62:1394.
8. **Rose C et al.:** Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020;73(6):1526–1547.
9. **Patidar KR, Bajaj JS:** Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(12):2048–2061.
10. **Munk LM, Vilstrup H:** Diagnosing covert hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2015;5(3):71–74.
11. **Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG et al.:** Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135(5):1591–1600.
12. **Bajaj JS, Heuman DM, Sterling RK, Sanyal AJ, Siddiqui M et al.:** Validation of EncephalApp, Smartphone–Based Stroop Test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(10):1828–1883.
13. **Cordoba J:** New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
14. **Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM et al.:** The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58:1122.
15. **Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, del Piccolo FD et al.:** The EEG assessment of low–grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network–expert system– (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117(10):2243–2251.
16. **Abdo FJM, Ornelas EE, Tenorio FC et al.:** Frecuencia crítica de centelleo como evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con encefalopatía hepática mínima. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013;76(3):125–131.

17. **Grover VP, Dresner MA, Forton DM, Counsell S, Larkman DJ *et al.***: Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2006;12:2969–2978.
18. **Elgouhari HM, O’Shea R**: What is the utility of measuring the serum ammonia level in patients with altered mental status? *Cleve Clin J Med* 2009;76(4):252–254.
19. **Ge PS, Runyon BA**: Serum ammonia level for the evaluation of hepatic encephalopathy. *JAMA* 2014;312(6):643–644.
20. **Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi SG, Afshar K, Rümke S *et al.***: Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013;62:1497–1504.
21. **Haj M, Rockey D**: Ammonia levels do not guide clinical management of patients with hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2020;115:723–728.
22. **Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF *et al.***: Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2003;38(4):441–446.
23. **Ninan J, Feldman L**: Ammonia levels and hepatic encephalopathy in patients with known chronic liver disease. *J Hosp Med* 2017;12(8):659–661.
24. **Rahimi RS, Brown KA, Flamm SL, Brown RS**: Overt hepatic encephalopathy: current pharmacologic treatments and improving clinical outcomes. *Am J Med* 2021;134(11):1330–1338.
25. **Riggio O, Nardelli S, Gioia S, Lucidi C, Merli M**: Management of hepatic encephalopathy as an inpatient. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2015;5(3):79–82.
26. **Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S *et al.***: Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020;73(6):1526–1547.
27. **Weissenborn K**: Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5 (Suppl 1):S54–S59.

Encefalopatía hepática. Nuevos tratamientos

Misael Uribe Esquivel

DEFINICIÓN

El nombre de encefalopatía hepática se aplica a un grupo de síndromes neuropsiquiátricos de naturaleza encefálica que se presentan habitualmente en los pacientes con daño hepático crónico (cirrosis) o agudo (hepatitis fulminante), que también puede ocurrir en presencia de cortocircuitos portosistémicos o aun en pacientes sin lesión hepática (síndromes hiperamonémicos). A pesar de que con frecuencia a la encefalopatía hepática se la denomina coma hepático, se debe recordar que no siempre las alteraciones neuropsiquiátricas se acompañan de pérdida de la conciencia y que el coma hepático es el grado más avanzado de la encefalopatía.¹

NOVEDADES DEL TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Las maniobras terapéuticas del tratamiento de las enfermedades hepáticas podrían dividirse en generales y específicas, y en ambos casos no se han presentado grandes cambios en los últimos 20 años, salvo el estudio de algunos metabolitos moduladores de los niveles de amonio, los cuales han formado parte de ensayos, pero no se han establecido como fármacos de elección.² En otro sentido, los fármacos que se usaban, como antibióticos (neomicina) y disacáridos no absorbi-

bles, fueron sustituidos por antibióticos más seguros, como la rifampicina y los disacáridos, menos molestos, más económicos o más seguros, como la lactosa y el lactitol.

EL PRESENTE

Los únicos fármacos que se utilizan rutinariamente con reconocida eficacia clínica (metaanálisis) son los disacáridos no absorbibles: lactulosa, lactitol y lactosa (este último se utiliza en deficientes de lactasa), y la rifaximina. Esta última ha demostrado eficacia en la prevención primaria de la encefalopatía hepática.³

AMONIO Y ENCEFALOPATÍA

Aunque el amonio no ha sido aceptado del todo como factor único de patogenia, la mayoría de los tratamientos aceptables para la encefalopatía hepática tienen como objetivo directo o indirecto modificar la producción de amonio y reducir sus niveles sanguíneos.

El metabolismo del amonio es multiorgánico y complejo, y es regulado en múltiples órganos, como el hígado, los músculos y los riñones; su metabolismo se realiza básicamente en tres sistemas enzimáticos:

- 1. Ciclo de la urea:** es el paso metabólico más importante para la detoxificación del amonio. En la falla hepática hay también falla en los hepatocitos que reduce la capacidad del ciclo de la urea.
- 2. Glutaminasa:** esta enzima expresada en el intestino y los riñones produce amonio al efectuar el desdoblamiento de la glutamina.
- 3. Glutaminasa sintetasa:** esta enzima es principalmente metabolizada en el músculo y el hígado, y es más intensamente producida y rebasada durante la falla hepática.

Maniobras generales

Están destinadas a corregir o evitar los mecanismos precipitantes que se creía o se cree que son capaces de desencadenar un episodio de encefalopatía, por ejemplo, reducir el riesgo de infecciones, aplicar laxantes en caso de constipación, corregir trastornos hidroelectrolíticos, como la alcalosis hipoclorémica y dismi-

nir la hemorragia gastrointestinal. Todas ellas conllevan el riesgo de desencadenar un cuadro de encefalopatía hepática.

Maniobras específicas

Están orientadas a disminuir la absorción de amonio y sustancias nitrogenadas a nivel intestinal, mejorar la neurotransmisión, instaurar prebióticos y probióticos elementales y lograr producir por un lado un aumento de la velocidad del tránsito intestinal y por otro lado reducir la generación de amonio.⁴

Reducción de la generación de amonio a nivel intestinal

El objetivo principal de este mecanismo es eliminar hacia el contenido colónico sustancias del metabolismo y fermentación proteico para reducir la absorción de amonio (NH_3) así como de diversas neurotoxinas. Otro mecanismo consiste en reducir la generación de amonio colónico, para lo cual en estos casos se utilizan antibióticos como la rifaximina (que modifica la microbiota intestinal y tiene capacidad para generar amonio). Por otro lado, cuando los probióticos y los prebióticos son fermentados producen aumento de la motilidad intestinal; al ser fermentados producen diarrea acidofílica.⁵

El pKa del amonio es de 9.1 y representa el pH al cual se encuentra el ingrediente de disociación en la reacción $\text{NH}_3\text{--NH}_4$ en la misma proporción, por lo que una disminución del pH colónico favorece la reacción hacia la formación de amoniaco (NH_4^+).

Esta molécula se absorbe por su baja liposolubilidad, aumentando así su eliminación y reduciendo su producción.

SUSTANCIAS CATÁRTICAS Y ENEMAS. EFECTO SOBRE LA ELIMINACIÓN EN EL SUSTRATO FERMENTABLE EN LA PRODUCCIÓN PROTEICA

Aunque ya no se usan en la actualidad las sustancias catárticas solas, durante más de 50 años se utilizó el hidróxido de magnesio simplemente como catártico. Por esta razón el efecto catártico sólo se ha evaluado en un estudio controlado, el cual sugiere que además del efecto laxante se requiere el efecto acidificante para obtener resultados terapéuticos.⁵

Los enemas con disacáridos, como la lactulosa, el lactitol o la lactosa, se utilizan porque su efecto de acidificación colónica y cambio en el pKa de la reacción

de amoníaco con los tres disacáridos se logra al ser fermentados por la microbiota colónica con aumento del pKa, incremento del número de evacuaciones y disminución del pH colónico. En los casos agudos con frecuencia se olvida que la lactosa es igual de eficiente que la lactulosa, pero con un costo menor; la lactosa se aplica por enemas, lleva a un cortocircuito y evita la digestión en el tubo digestivo alto.

Lactitol

El disacárido más novedoso es el lactitol, que fue descubierto en 1982 por J. Bircher.⁶ Es un disacárido análogo a la lactosa que es fermentado por la microbiota colónica y es mucho mejor tolerado que la lactulosa en una dosis de 0.5 a 0.75 g/kg de peso; desafortunadamente, no está disponible en el mercado mexicano.

Papel de la fibra vegetal

Para investigar específicamente el efecto de la fibra vegetal en un estudio controlado se manipuló su concentración en 20 pacientes con cirrosis y encefalopatía crónica. Se utilizaron dos dietas isocalóricas de 35 kcal/kg/día durante dos semanas, las cuales fueron semejantes en cuanto a contenido de aminoácidos, pero diferentes en cuanto a la concentración de fibra, y fueron comparadas con una dieta sin exceso de fibra; se observó que las dietas con fibra mostraron mejores desenlaces clínicos.⁷

Fármacos dopaminérgicos

Aunque alrededor de la década de 1970 se tendió a sugerir que algunos pacientes podrían beneficiarse con la administración de medicamentos dopaminérgicos, prácticamente este enfoque terapéutico ha sido abandonado.

Benzoato de sodio (experimental)

Este producto se usa ampliamente en la industria como conservador de alimentos, y también ha demostrado utilidad en los niños con síndromes de hiperamonemia, de acuerdo con un estudio realizado por el grupo de trabajo del autor del presente capítulo y su empleo en otros grupos de pacientes con encefalopatía crónica. Los resultados del primero sugieren que el benzoato de sodio es tan efectivo como la lactulosa, sin la incomodidad de la diarrea. El efecto terapéutico parece ser debido a la capacidad de eliminación metabólica del amonio y su excreción urinaria.⁸

Nutrición con aminoácidos de cadena ramificada

La desnutrición resulta en un metabolismo inadecuado de los aminoácidos del músculo, por lo que con la intención de aumentar la masa muscular y contar con un amortiguador en el manejo muscular del amonio se ha sugerido la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada; sin embargo, no se puede afirmar que haya suficientes elementos para probar su efecto.

Probióticos

Los probióticos pueden ser útiles, ya que se ha demostrado que disminuyen los niveles de amonio y endotoxinas, y reducen la inflamación y el estrés subjetivo de los hepatocitos. Los probióticos contribuyen a mejorar la encefalopatía mediante la modificación de la microbiota intestinal por parte de especies bacterianas no productoras de ureasa.⁹

Futuros tratamientos que modifican el metabolismo del amonio

Existen algunos tratamientos aún experimentales que pudieran tener alguna utilidad en el futuro (salvo la L–ornitina L–aspartato [LOLA], que ya se encuentra en el mercado con un buen número de estudios).

Se sabe que los antiinflamatorios pueden contribuir a mejorar la capacidad cognitiva. Específicamente el ibuprofeno ha demostrado que restablece la vía del glutamato y del guanosín monofosfato cíclico o aminofosfato.

La minociclina reduce la activación microglial, con lo que disminuye el edema cerebral por reducción de los niveles de amonio.

Además de los inhibidores de fosfodiesterasa 5, sildenafil puede ser benéfico para la encefalopatía hepática crónica por aumento del guanosín monofosfato cíclico, y ha tenido efecto sobre el aprendizaje en las ratas.

Diversos estudios han observado que la microbiota fecal trasplantada en pacientes con cirrosis y encefalopatía ha mejorado las condiciones del paciente, por lo que es un reto para trabajar en estudios controlados que permitan alcanzar con esto el efecto terapéutico.¹⁰

L–ornitina L–aspartato

La LOLA tiene la capacidad de producir una reducción de los niveles de amonio, porque tanto la L–ornitina como el L–aspartato son sustratos para el ciclo de la urea y pueden aumentar la producción de ésta.

Aunque la LOLA¹⁰ inicialmente reduce los niveles de amonio, su efecto en la falla hepática es temporal, pero ha demostrado ser mejor en la reducción de amonio que el placebo, seguida de un efecto de rebote del fenilbutirato de glicerol.

El fenilbutirato de glicerol proporciona una vía alterna para la eliminación de amonio y nitrógeno sobrante en forma de fenilacetilglutamina, con la consecuente reducción sanguínea de glutamina y de concentraciones de amonio. Hay sólo un estudio controlado que soporta esto (CLD).

El fenilbutirato de glicerol es una profármaco¹⁰ de ácido fenilbútrico que se absorbe en el intestino y se convierte en ácido fenilacético, para conjugarse luego en el hígado y los riñones, y generar fenilacetilglutamina, una molécula de fácil eliminación (urinaria). Un estudio reciente mostró que eleva la eliminación de amonio cuando se administra junto con rifaximina.

La L–ornitina fenilacetato es un nuevo fármaco experimental doble, pues la ornitina estimula la síntesis de glutamina en el músculo a expensas del amoniaco (NH₄) y el fenilacetato excreta la glutamina dependiente de la L–ornitina a través de la orina.

El AST–120 consiste en la administración oral de esferas de carbón capaces de adsorber pequeñas moléculas, incluyendo amonio, polisacáridos y citocinas, entre otras.

REFERENCIAS

1. **Lizardi CJ, Almada P, Uribe M:** Hepatic encephalopathy. A review. *Ann Hepatol* 2003; 122–130.
2. **Zacharias HD, Zacharias AP, Morgan MY:** Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6(6):CD012334.
3. **Gómez G, Manzano RMC, Uribe M, Sánchez MN:** New strategies for treating hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2014;13(3):409–411.
4. **Blei AT:** Treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet* 2005;365(9468):1383–1384.
5. **Uribe M, García RG, Sierra J:** Acydfifying enemas to treat acute portal systemic encephalopathy. A double–blind randomized trial. *Hepatology* 1987;7:639–643.
6. **Bircher J, Ulrich J:** Clinical pharmacology of lactulose, lactitol and disaccharides. En: Conn HO, Bircher J: *Hepatic encephalopathy syndromes and therapies*. EUA, Medi–Ed Press, 1994:194–208.
7. **Uribe M, Dibildox M, Malpica S et al.:** Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with *Psyllium plantago* in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1985;88:901–907.
8. **Misel ML:** Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(4):219–227.
9. **Jalan R:** Hepatic encephalopathy new treatments. *Clin Liver Dis* 2015;5:104–111.
10. **Rockey D, Vierling J, Mantry P et al.:** Randomized double–blind controlled study of glycerol phenyl butyrate, in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014;59:1073–1083.

Hemorragia variceal. Profilaxis primaria y secundaria

Felipe Zamarripa Dorsey

PUNTOS CLAVE

- La hemorragia variceal es la complicación más temida de la cirrosis, debido a que incrementa la mortalidad.
- Los pacientes con rigidez hepática por elastografía > 20 kPa o menos de 150 000 plaquetas deben tener una endoscopia para la detección de varices esofágicas.
- El uso de betabloqueadores no está indicado para prevenir la formación de varices esofágicas.
- En la profilaxis primaria no existe diferencia entre el tratamiento farmacológico y la ligadura endoscópica.
- La profilaxis secundaria debe incluir la combinación de betabloqueadores y ligadura endoscópica.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal se define como un aumento patológico del gradiente de presión venoso hepático mayor de 5 mmHg. Es una consecuencia de la cirrosis, y es responsable de sus principales complicaciones: ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva por varices esofágicas.¹

La hemorragia variceal es la complicación más temida, ya que a pesar de los avances en el tratamiento de los últimos 20 años sigue asociándose a un incre-

mento de la morbilidad y la mortalidad. Esto hace que su prevención sea un objetivo importante en el tratamiento de los pacientes con cirrosis.¹

RIESGO DE HEMORRAGIA

Los pacientes con cirrosis compensada desarrollaran varices esofágicas con una tasa de 7 a 8% por año. Una vez que aparecen las varices el riesgo de sangrado se incrementará entre 5 y 15% por año.²

El desarrollo de varices esofágicas eleva la mortalidad entre 1 y 3.4% por año, pero la presencia de hemorragia variceal incrementa hasta 57% la mortalidad a un año. Cerca de 20% de las muertes de estos pacientes ocurrirán en las primeras seis semanas después de la hemorragia.³

Los pacientes sin varices esofágicas tienen un riesgo de sangrado de 2% por año, el cual aumenta a 5% con la presencia de varices pequeñas (menores de 5 mm de diámetro) y hasta 15% con varices grandes (mayores de 5 mm de diámetro). La presencia de marcas rojas sobre las varices y la gravedad de la enfermedad hepática (clasificación Child–Pugh C) aumentarán también el riesgo de sangrado.⁴

DIAGNÓSTICO

Los pacientes que presentan una rigidez hepática menor de 20 kPa por elastografía hepática y una cuenta de plaquetas mayor de 150 000 tienen un riesgo bajo de presentar varices esofágicas, por lo que se puede evitar la endoscopia, y solamente tendrán un seguimiento anual con elastografía hepática y conteo de plaquetas. Ante un aumento de la rigidez hepática o una disminución del número de plaquetas se indica realizar una endoscopia para la detección de varices esofágicas.⁵

En los pacientes sin varices esofágicas en la endoscopia de escrutinio y con una enfermedad compensada se debe realizar una endoscopia de vigilancia cada dos años, y en los pacientes con varices pequeñas y enfermedad compensada la vigilancia endoscópica se deberá realizar cada año.⁵

PROFILAXIS PRIMARIA

Farmacológica

No está indicado el uso de betabloqueadores para prevenir la formación de varices esofágicas.⁵

Los pacientes con varices esofágicas pequeñas sin signos de riesgo incrementado de sangrado (marcas rojas o clasificación de Child–Pugh C) se pueden beneficiar del uso de betabloqueadores; sin embargo, en los que tienen signos de riesgo incrementado de sangrado el uso de estos medicamentos está indicado.

Los pacientes con varices esofágicas grandes deben recibir tratamiento con betabloqueadores o ligadura endoscópica para prevenir el primer episodio de sangrado. La selección del método de prevención se debe basar en los recursos, la experiencia del médico, las contraindicaciones y los efectos adversos del tratamiento.⁵

Betabloqueadores no selectivos

Los betabloqueadores no selectivos disminuyen la presión portal al bloquear los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , lo que resulta en una disminución del gasto cardiaco y una vasoconstricción esplácnica, y reduce el flujo portal, a diferencia de los bloqueadores selectivos β_1 , que no provocan vasoconstricción esplácnica, por lo que no están indicados en la profilaxis de la hemorragia variceal.⁶

Los betabloqueadores no selectivos tradicionales (propranolol y nadolol) son los más utilizados a nivel mundial. Han demostrado que disminuyen el riesgo de hemorragia cuando logran una disminución del gradiente de presión venoso hepático mayor de 20% respecto a su nivel basal o cuando el gradiente tiene una disminución absoluta por debajo de 12 mmHg. Sin embargo, sólo de 33 a 50% de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos logran estos objetivos hemodinámicos.⁷

Estos medicamentos se deben iniciar en una dosis baja e ir incrementando de manera gradual, hasta la máxima dosis tolerada o una frecuencia cardiaca de 55 a 60 latidos por minuto. El propranolol se inicia en dosis de 20 a 40 mg dos veces al día, llegando a una dosis máxima de 320 mg/día en los pacientes sin ascitis o de 160 mg/día en los pacientes con ascitis. El nadolol se puede iniciar en dosis de 20 a 40 mg/día e incrementar hasta 160 mg/día en los pacientes sin ascitis o hasta 80 mg/día en los pacientes con ascitis.⁸

Existe la hipótesis de que los betabloqueadores no selectivos se deben evitar en el estadio terminal de la cirrosis, especialmente con la presencia de ascitis refractaria, ya que dichos medicamentos pueden aumentar el riesgo de síndrome hepatorenal o la mortalidad, debido a su efecto sobre la reserva cardiaca compensatoria.

Por lo tanto, la recomendación actual es que los betabloqueadores no selectivos se deben reducir o incluso discontinuar en los pacientes con una presión sistólica menor de 90 mmHg, lesión renal aguda o niveles de sodio sérico menores de 130 mEq/L, y que se deben discontinuar en caso de descompensación aguda, con peritonitis bacteriana espontánea, sepsis o hemorragia. Si después de un pe-

riodo de tres a seis días no se puede reiniciar el empleo de dichos medicamentos, estará indicado realizar una ligadura endoscópica.⁸

Carvedilol

Es un betabloqueador no selectivo con un efecto intrínseco anti- α_1 que disminuye la resistencia vascular intrahepática y portocolateral, reduciendo aún más la presión portal. El carvedilol ha demostrado la reducción del gradiente de presión venoso hepático mayor de 20% respecto al nivel basal o una reducción absoluta por debajo de 12 mmHg en una mayor proporción de pacientes al compararlo con el propranolol (64 vs. 14%).⁹

El carvedilol se debe iniciar en dosis de 6.25 mg/día e incrementarlo a 12.5 mg/día después de tres días, siempre y cuando la presión sistólica no sea menor de 90 mmHg. Los efectos adversos asociados al carvedilol no son distintos de los asociados a los betabloqueadores no selectivos; sin embargo, la dosis no debe ser mayor de 12.5 mg/día, excepto en los pacientes con hipertensión arterial sistémica persistente. En el caso del carvedilol la frecuencia cardiaca no se debe utilizar como parámetro para ajustar la dosis.¹⁰

Ligadura endoscópica

La ligadura variceal es el método endoscópico de elección, ya que se asocia a menos efectos adversos que la escleroterapia. El tratamiento de ligadura endoscópica se realiza cada dos a cuatro semanas hasta erradicar por completo las varices. Normalmente se requieren de dos a cuatro sesiones para lograr este objetivo. Después de la erradicación se realizan endoscopias de seguimiento cada seis meses y luego cada año. Si durante este seguimiento se observa recurrencia de las varices, se deben reiniciar el tratamiento con ligadura.¹¹

Este procedimiento normalmente es bien tolerado, con un bajo riesgo de efectos adversos graves. Sin embargo, se han observado algunas complicaciones menores, como disfagia transitoria, dolor torácico y úlceras en el sitio de la ligadura.¹²

Hasta el momento no existe diferencia entre el uso de betabloqueadores y la ligadura endoscópica en la prevención de sangrado, la mortalidad por cualquier causa o la mortalidad asociada a sangrado.¹³

PROFILAXIS SECUNDARIA

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia variceal presentan un riesgo de resangrado mayor de 60% a dos años. Este riesgo es mayor

durante las primeras seis semanas después del sangrado inicial. Debido a que la mortalidad asociada a cada episodio de resangrado es de 15 a 20%, el tratamiento para prevenir estos episodios es obligatorio.¹⁴

La primera línea de tratamiento para los pacientes que ya presentaron un episodio de sangrado variceal es la combinación de betabloqueadores no selectivos o carvedilol más ligadura endoscópica. No se debe utilizar la ligadura endoscópica como monoterapia, a menos que exista una contraindicación o intolerancia al tratamiento con betabloqueadores.⁵

El tratamiento con betabloqueadores se debe iniciar de manera inmediata después del episodio de sangrado, una vez que los medicamentos vasoconstrictores hayan sido suspendidos y antes de que el paciente sea dado de alta.¹⁵

Las sesiones de ligadura endoscópica se deben realizar en un periodo de 7 a 14 días hasta lograr la erradicación de las varices. Esto ocurre normalmente después de dos a cuatro sesiones. Una vez lograda la erradicación la siguiente endoscopia de vigilancia se debe realizar a los tres meses, y si no se observan varices, la siguiente será a los seis meses.¹⁶

Cuando un paciente no tolera o no tiene acceso a los betabloqueadores o a la ligadura endoscópica se puede mantener uno de estos tratamientos como monoterapia.

Los betabloqueadores no selectivos deben ser utilizados con precaución en los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria, y deben ser discontinuados en los que tienen ascitis refractaria y uno de los siguientes factores: presión sistólica menor de 90 mmHg, sodio sérico menor de 130 mEq/L o lesión renal aguda.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular es el tratamiento de elección en los pacientes que presentan resangrado después del tratamiento de primera línea (betabloqueador más ligadura endoscópica). Este tratamiento también se debe considerar en los pacientes con ascitis refractaria o recurrente.¹⁷

CONCLUSIÓN

La hemorragia variceal es la complicación más temida de la hipertensión portal, ya que incrementa considerablemente la mortalidad. El diagnóstico de varices esofágicas se debe realizar oportunamente, y en cuanto sean detectadas se debe iniciar el tratamiento farmacológico o endoscópico para prevenir un episodio de sangrado (profilaxis primaria). Después de un primer episodio de sangrado se debe utilizar la combinación de tratamiento farmacológico y endoscópico para evitar que se repita (profilaxis secundaria).

REFERENCIAS

1. Simonetto DA, Shah VH, Kamath PS: Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Clin Li-*

- ver Dis* 2014;18(2014):335–345.
2. **De Mattos ÁZ, Terra C, Farías AQ, Bittencourt PL**, Alliance of Brazilian Centers for Cirrhosis Care—the ABC Group: Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: a comparison of different strategies. *World J Gastrointest Endosc* 2021;13(12): 628–637.
 3. **D’Amico G, García TG, Pagliaro L**: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217–231.
 4. **D’Amico G, Luca A**: Natural history. Clinical–haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(2):243–256.
 5. **De Franchis R, Lyca A**: Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
 6. **D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J**: Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence–based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):475–505.
 7. **Baiges A, Hernández GV, Bosch J**: Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int* 2018;12:68–80.
 8. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
 9. **Baneres R, Moitinho E, Piqueras B et al.**: Carvedilol, a new nonselective betablocker with intrinsic anti–alpha1–adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;30(1):79–83.
 10. **García TG, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J**: Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.
 11. **Laine L, Cook D**: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta–analysis. *Ann Intern Med* 1995;123(4):280–287.
 12. **Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R**: Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S54–S68.
 13. **Li L, Yu C, Li Y**: Endoscopic band ligation *versus* pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta–analysis. *Can J Gastroenterol* 2011;25:147–155.
 14. **Albillos A, Tejedor M**: Secondary prophylaxis for esophageal variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014;18:359–370.
 15. **Tandon P, Sáez R, Berzigotti A et al.**: A specialized, nurse–run titration clinic: a feasible option for optimizing beta–blockade in non–clinical trial patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9):1917–1921.
 16. **Lo GH, Chen WC, Chan HH et al.**: A randomized, controlled trial of banding ligation plus drug therapy *versus* drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(6):982–987.
 17. **De Franchis R, Bosch J, García TG, Reiberger T, Ripoll C**, on behalf of the Baveno VII Faculty: Baveno VII–renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–974.

Hemorragia variceal. Manejo médico y endoscópico

Ángel Andrés Reyes Dorantes

La hipertensión portal es una complicación progresiva de la enfermedad hepática crónica avanzada y su manejo depende de la fase en la que se encuentra el paciente, desde cuando todavía no ha desarrollado varices hasta el momento en que se presenta con una hemorragia variceal aguda, en cuyo caso se tiene como objetivo el control del episodio agudo y la prevención del resangrado. Cada vez existe más evidencia que sustenta que la reducción de la presión portal mediante el tratamiento etiológico de la cirrosis, las terapias farmacológicas y las intervenciones endovasculares se acompaña de un menor riesgo de complicaciones y un mejor pronóstico global.¹

La Conferencia de Consenso de Baveno VI, celebrada en 2015, validó el cambio de paradigma de considerar a la cirrosis como una enfermedad estática e irreversible con un solo estadio a ser entendida como otra de carácter dinámico y potencialmente reversible con varios estadios, aceptando la denominación de enfermedad hepática crónica avanzada.² En octubre de 2021 la Conferencia de Consenso de Baveno VII “Cuidado personalizado del paciente con hipertensión portal” afianzó y desarrolló los conceptos enunciados en Baveno VI e incorporó los avances más recientes que se están produciendo en el campo para elaborar recomendaciones prácticas.³

El principal factor que determina el pronóstico de la enfermedad hepática crónica avanzada (o cirrosis) compensada es el desarrollo de una hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), que se define por un aumento de la presión portal con un gradiente de presión venosa hepática > 10 mmHg. La escasa disponibilidad para medir este gradiente ha impulsado el desarrollo de métodos no in-

vasivos, especialmente la medida de la rigidez hepática mediante elastografía de transición (FibroScan®). Los valores de rigidez hepática < 10 kPa en ausencia de signos característicos en las pruebas de imagen descartan la presencia de cirrosis de cualquier etiología, los valores entre 10 y 15 kPa son sugestivos y los valores > 15 kPa son altamente compatibles. La denominada “regla de los cinco” establece diferentes valores de rigidez hepática que combinados con la cifra de plaquetas permiten estimar con notable precisión la presencia o ausencia de HPCS. Los pacientes con valores de rigidez hepática entre 20 y 25 kPa o entre 15 y 20 kPa junto con un recuento de plaquetas < 150 x 10⁹/L o < 110 x 10⁹/L, respectivamente, presentan una probabilidad de al menos 60% de HPCS, por lo que en ellos es aconsejable investigar la existencia de otros signos de HPCS, como varices esofagógicas o colaterales abdominales.⁴

La supresión del factor etiológico de la cirrosis reduce significativamente el riesgo de descompensación y muerte de causa hepática. Este hecho, conocido en los pacientes con cirrosis alcohólica en abstinencia, se ha constatado de forma más sólida con el tratamiento antiviral en la cirrosis de etiología viral.⁵ En consecuencia, la eliminación de la causa del daño hepático implica reevaluar el riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada e introducir un nuevo concepto, la “recompensación”, en los que tienen cirrosis descompensada. Como norma general, los pacientes en los que se reduce el gradiente de presión venosa hepática menor de 10 mmHg tras el tratamiento etiológico de la cirrosis están protegidos de presentar descompensación, aunque mantienen el riesgo de carcinoma hepatocelular.

PROFILAXIS PRIMARIA

Hasta ahora ninguna medida, incluidos los betabloqueadores no selectivos (BBNS), ha demostrado eficacia para evitar la aparición de varices esofagógicas.⁶

Se denomina profilaxis primaria a la prevención del primer episodio de descompensación manifestado como ascitis, encefalopatía o sangrado de las varices en los pacientes que ya las desarrollaron. Los BBNS (propranolol, nadolol, carvedilol) tienen un efecto de reducción del gasto cardiaco y de vasodilatación esplácnica, por lo que disminuyen el riesgo de sangrado de 15 a 25% a los dos años de seguimiento.⁷ El carvedilol tiene efectos intrínsecos antialfaadrenérgicos que contribuyen a un efecto mayor en la reducción de la presión portal y lo han posicionado como el preferido para tratar a los pacientes con cirrosis compensada.^{8,9} La decisión de usar BBNS debe tomarse si está clínicamente indicada, independientemente de la posibilidad de medir el HVPG. Los pacientes con cirrosis com-

pensada que están con tratamiento con BBNS para prevenir la descompensación no requieren endoscopia de escrutinio, ya que la endoscopia no cambiará el manejo.

La ligadura endoscópica de las varices esofágicas es el otro método de profilaxis primaria utilizado principalmente en los pacientes con intolerancia a los BBNS o con varices de mayor tamaño, o con signos endoscópicos de riesgo.¹⁰

SANGRADO VARICEAL AGUDO

Ocurre con una tasa anual de 5 a 15%, siendo una complicación grave con una mortalidad de 20% a las seis semanas.

El uso de agentes vasoactivos, como la terlipresina, la somatostatina o la octreótida en un paciente con sangrado variceal agudo permite alcanzar una hemostasia inicial en 60 a 80% de los casos,¹¹ por lo que se deben iniciar tan pronto como sea posible, antes de la endoscopia, y continuar entre dos y cinco días.

En los pacientes que reciben terlipresina se ha reportado hiponatremia, por lo que en ellos se deben monitorear los niveles de sodio.

Como parte del manejo inicial de estabilización del paciente antes de la endoscopia se debe considerar la intubación endotraqueal para la protección de la vía aérea, debido al riesgo de broncoaspiración en los pacientes con alteración del estado de conciencia o con hematemesis. La extubación se debe realizar lo más pronto posible después de la endoscopia.

Para mantener una adecuada perfusión tisular se debe iniciar la reanimación con líquidos parenterales y con sangre, pero considerando como metas una presión arterial de 90/60 mmHg y valores de hemoglobina entre 7 y 8 g/dL; los valores más altos de presión arterial o de hemoglobina se han asociado a un mayor índice de resangrado, pero se deben considerar otros factores, como la edad, el estado hemodinámico, los trastornos cardiovasculares y la actividad del sangrado. No se recomienda la transfusión de plasma fresco porque no tiene efecto para corregir la coagulopatía y sí puede conducir a una sobrecarga de volumen y empeoramiento de la hipertensión portal. Tampoco se recomienda el uso de factor VIIa recombinante ni de ácido tranexámico.

Se debe administrar profilaxis con antibióticos (ceftriaxona en dosis de 1 g cada 24 h) en todo paciente con cirrosis y hemorragia por varices esofagogástricas para abatir el riesgo y la mortalidad secundaria a peritonitis bacteriana espontánea y otras infecciones.

La presencia de sangre y coágulos en la cavidad gástrica interfiere con la evaluación endoscópica de los pacientes con hemorragia digestiva alta, dificulta la aplicación de las técnicas hemostáticas e incrementa el riesgo de aspiración bron-

quial. La administración intravenosa de eritromicina (de 125 a 250 mg) entre 15 y 30 min antes de la endoscopia urgente acelera el vaciamiento gástrico y aclara el contenido hemático de la cavidad gástrica, lo que mejora la calidad de la endoscopia y disminuye la necesidad de una segunda endoscopia. En México no está disponible la eritromicina endovenosa, por lo que en la práctica se emplean otros procinéticos gástricos, pero no hay estudios que demuestren su beneficio.

Los inhibidores de la bomba de protones indicados antes de la endoscopia deben ser suspendidos inmediatamente, a menos que exista una indicación estricta para continuarlos.

El taponamiento con balón (sonda de Sengstaken–Blakemore) sólo se recomienda como medida temporal en lo que se realiza la endoscopia, o en los sangrados refractarios como una terapia puente para otro procedimiento hemostático, durante un periodo máximo de 24 h.

El tratamiento endoscópico de elección de las varices esofágicas sangrantes es la ligadura endoscópica.¹² Si es realizada por un especialista en endoscopia con experiencia se logra una efectividad para detener el sangrado variceal mayor de 85%. Este procedimiento ha reemplazado completamente a la escleroterapia por ser altamente efectivo, ser menos dependiente del operador y tener menos complicaciones mediatas. Se debe realizar lo más pronto posible (antes de 12 h), después de la estabilización inicial del paciente.¹³

La derivación portosistémica intrahepática transyugular consiste en la creación, por radiología intervencionista con acceso por la vena yugular, de un canal intrahepático que conecte una rama de la vena porta a la vena suprahepática, que debe ser mantenido con una prótesis metálica autoexpandible cubierta, con la que se logra una disminución significativa de la presión portal, y ha demostrado eficacia para detener un sangrado por varices esofagogástricas. Su principal indicación es en sangrados refractarios al tratamiento endoscópico o en pacientes que serán llevados a un trasplante hepático.¹⁴

El uso de endoprótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas liberadas en la luz esofágica como medida de compresión intraluminal ha sido reportado como un manejo exitoso de rescate en los sangrados refractarios por varices esofágicas.¹⁵

PROFILAXIS SECUNDARIA

La mortalidad inicial de la hemorragia variceal es de 5 a 8%, pero se eleva a 20% a las seis semanas. El riesgo de resangrado en los primeros dos años es de 60%, con una mortalidad de 35%. El tratamiento más efectivo de profilaxis secundaria del sangrado variceal es la ligadura endoscópica hasta la erradicación total de las

varices combinada con betabloqueadores no selectivos.¹⁶ En los pacientes con ascitis refractaria los betabloqueadores deben ser utilizados con cuidado, monitoreando con frecuencia la presión arterial y la concentración sérica de sodio y de creatinina, y deben ser suspendidos si la presión sistólica es menor de 90 mmHg, si hay hiponatremia menor de 130 mEq/L o si se presenta falla renal aguda.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular es el tratamiento de elección en los pacientes con resangrado a pesar de los BBNS y la ligadura.

Abraldes y col. demostraron que la prescripción de simvastatina durante un episodio de sangrado variceal se asoció a una menor mortalidad a un año, sin cambiar el índice de resangrado, en un marco de profilaxis secundaria convencional con betabloqueadores y ligadura.¹⁷

La malnutrición y la sarcopenia tienen un impacto en la sobrevivencia de los pacientes con cirrosis descompensada, por lo que estos pacientes deben ser evaluados y apoyados en cuanto a la nutrición y el ejercicio físico.

VARICES GÁSTRICAS

Las varices gástricas están presentes en aproximadamente 20% de los pacientes con hipertensión portal. La hemorragia por varices gástricas no es tan común como la secundaria a varices esofágicas, pero suele ser más grave y tener mayores requerimientos de transfusión y un mayor índice de resangrado. A nivel mundial el tratamiento más efectivo y preferido es la inyección endoscópica intravariceal de cianoacrilato, el cual al polimerizar al contacto con la sangre produce obliteración de la varice y la detención del sangrado activo.¹⁸ Se ha descrito la inyección de cianoacrilato guiada por ultrasonido endoscópico, aunada a la inyección intravariceal de endocoils, con gran efectividad para detener el sangrado activo y con disminución del riesgo de embolización, que es una de las complicaciones más temidas con la inyección intravascular del adhesivo tisular.¹⁹

CONCLUSIONES

- En todo paciente en quien se sospecha hepatopatía crónica hay que solicitar una elastografía y la cuenta plaquetaria. Si el paciente tiene menos de 20 kPa en la elastografía y una cuenta plaquetaria mayor de 150 000, debe tener un seguimiento anual con estos estudios.
- Cuando se establece el diagnóstico de enfermedad hepática crónica avanzada con hipertensión portal clínicamente significativa se debe realizar una

endoscopia del tubo digestivo proximal para el diagnóstico de la presencia y el tamaño de las varices esofagógicas.

- En los pacientes con cirrosis compensada y HPCS se debe iniciar la profilaxis con BBNS (carvedilol), especialmente en los que han desarrollado varices de cualquier tamaño. Ante la presencia de varices grandes o con signos de riesgo (puntos rojos) e intolerancia a los betabloqueadores se puede realizar la profilaxis primaria del sangrado con ligadura endoscópica de las varices.
- El paciente con sangrado agudo debe ser estabilizado antes de la endoscopia: intubación endotraqueal si está indicada; asimismo, hay que administrarle líquidos y sangre, manteniendo la presión arterial en 90/60 mmHg y la hemoglobina entre 7 y 8 g/dL, así como antibióticos profilácticos (ceftriaxona) y procinéticos gástricos.
- Usar fármacos vasoactivos (terlipresina, somatostatina u octreótida) antes de la endoscopia y mantenerlos durante dos a cinco días.
- Realizar una endoscopia temprana con ligadura de las varices esofágicas sangrantes. Si el sangrado es por varices gástricas, hay que obliterarlas con la inyección intravariceal de cianoacrilato. Esta inyección se puede hacer guiada por ultrasonido endoscópico.
- Cuando no se logra controlar el sangrado con hemostasia endoscópica se puede colocar sonda de balones hasta por 24 h en lo que se hace otro procedimiento. Se debe colocar endoprótesis esofágica metálica autoexpandible totalmente cubierta hasta por siete días. El paciente debe ser llevado a derivación portosistémica intrahepática transyugular.
- Cuando el paciente sobrevive al episodio de sangrado agudo siempre se debe realizar una profilaxis secundaria con ligadura hasta la erradicación total de las varices, combinada con betabloqueadores no selectivos.

REFERENCIAS

1. **Télez L, Guerrero A, Albillos A:** Actualización del diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión portal en la cirrosis según las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de Baveno VII. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114(9):534–542.
2. **De Franchis R,** Baveno VI Faculty: Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63(3):743–752.
3. **De Franchis R,** on behalf of the Baveno VII Faculty: Baveno VII renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–974.
4. **Vuille LÉ, Rodrigues SG, Berzigotti A:** Noninvasive detection of clinically significant portal hypertension in compensated advanced chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2021;25(2):253–289.
5. **Lens S, Baiges A, Alvarado TE et al.:** Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant

- portal hypertension. *J Hepatol* 2020;73(6):1415–1424.
6. **Grozmann RJ, García TG, Bosch et al.:** Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–2261.
 7. **Touba N, Sanyal AJ:** Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin N Am* 2008;92(3):551–574.
 8. **Malandris K, Paschos P, Katsoula A et al.:** Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2019;32(3):287–297.
 9. **Dwinata M et al.:** Carvedilol vs. endoscopic variceal ligation for primary and secondary prevention of variceal bleeding: systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol* 2019;11(5):464–476.
 10. **García TG, Sanyal AJ, Grace ND et al.:** AASLD/ACG Guidelines. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.
 11. **Chen Y, Ghai P:** Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Int J Hepatol* 2012;20:12750150.
 12. **Nett A, Binmoeller K:** Endoscopic management of portal hypertension-related bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29:321–337.
 13. **García TG:** Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(3):254–262.
 14. **Tripathi D, Therapondos G, Jackson E et al.:** The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002;51:270–274.
 15. **Hubman R, Bodlaj G, Czompo M et al.:** The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006;38:896.
 16. **Qureshi W, Adler DG, Dávila R et al.:** ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc* 2005;62:651–655.
 17. **Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C et al., BLEPS Study Group:** Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160–1170.
 18. **Welert F, Binmoeller K:** Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43(4):807–818.
 19. **Binmoeller K:** Endoscopic ultrasound-guided coil and glue injection for gastric variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2018;14:123–126.

¿Cuándo indicar la derivación portosistémica intrahepática transyugular en el paciente cirrótico?

Manuel Guerrero Hernández, Alfredo Ramírez Gutiérrez de Velasco

INTRODUCCIÓN

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés) es un procedimiento que ha demostrado ser de gran beneficio en el tratamiento no quirúrgico de las complicaciones de la hipertensión portal. La derivación portosistémica fue descrita inicialmente por Rösch y col.¹ en 1969 y realizada por primera vez en seres humanos por Rössle y col. en 1989.²

Una TIPS consiste en realizar una comunicación con un *stent* entre la circulación portal y la sistémica mediante un acceso percutáneo transyugular, para lograr desviar el flujo portal hacia la circulación sistémica y, en consecuencia, reducir la presión portal.

En sus primeros años de implementación uno de los principales problemas era la permeabilidad a largo plazo del *stent*, pero hoy en día ya se cuenta con un *stent* específico para este procedimiento (GORE® VIATORR®) que permite un mejor manejo de la presión portal en estos pacientes en el corto y el largo plazos. Debido a la similitud de las tasas de permeabilidad con las derivaciones realizadas de forma quirúrgica, la TIPS es utilizada hoy en día como primera línea.

En este capítulo se revisan los puntos más importantes que el clínico debe conocer para seleccionar adecuadamente a los pacientes con cirrosis que se pueden beneficiar de este tipo de tratamiento.

Cuadro 21–1. Umbrales del gradiente hepático venoso con factor de pronóstico en los pacientes con cirrosis

Gradiente	
< 5	Normal o hipertensión portal no cirrótica
> 5	Hipertensión portal
> 10	Hipertensión portal significativa
> 12	Aumenta el riesgo de sangrado variceal
> 16	Aumenta la mortalidad y el riesgo de resangrado
> 20	Falla en el control del sangrado variceal agudo
> 30	Peritonitis bacteriana espontánea

BASES FISIOLÓGICAS

La hipertensión portal se define como una diferencia en el gradiente de presión entre la circulación sistémica y la portal mayor de 5 mmHg (cuadro 21–1); sin embargo, es hasta un gradiente de 10 mmHg cuando aumenta la probabilidad de descompensación y se considera clínicamente significativa.^{3,4} Estos umbrales son importantes, ya que la TIPS está dirigida a la reducción de este gradiente y su meta está normada con base en la indicación por la cual se requiere el procedimiento.

Una TIPS tiene importantes repercusiones en la circulación sistémica y las funciones cardíaca y renal. Al crear la derivación de la circulación portal hacia la sistémica de inmediato disminuye la circulación esplácnica y aumentan la precarga y el volumen sanguíneo circulante. Aunque una insuficiencia cardíaca sintomática es infrecuente, estos cambios pueden potencialmente afectar las funciones diastólica, sistólica y electrofisiológica del corazón.⁵ Según el mecanismo de Starling, el aumento de la precarga permite mejorar la función inotrópica que como consecuencia lleva a la inactivación del sistema renina–angiotensina–aldosterona.

Esto sucede debido al aumento del volumen sanguíneo circulante, que mejora la perfusión renal e inactiva el sistema renina–angiotensina–aldosterona, con el consecuente aumento de la excreción de sodio, que mejora la ascitis y puede revertir el síndrome hepatorenal.

Además, se observa una mejor respuesta hemodinámica a la administración de betabloqueadores no selectivos como resultado de los cambios en la transmisión de señales en la vasculatura esplácnica.⁶

Es importante mencionar que la sangre que proviene del aparato digestivo es rica en amonio debido a su producción por parte de la flora intestinal; parte de esta sangre no pasará por el hígado, ya que será desviada a la circulación sisté-

mica por la TIPS, lo cual tendrá como consecuencia una mayor cantidad de amonio circulante y un mayor riesgo de encefalopatía hepática (EH).

INDICACIONES

Las indicaciones de la TIPS con mayor evidencia clínica son la prevención secundaria del sangrado variceal y la ascitis refractaria, las cuales son abordadas en el presente apartado. En el cuadro 21–2 se encuentra una lista completa de las indicaciones y las contraindicaciones de la TIPS.

Hemorragia variceal

Existen múltiples publicaciones que demuestran la eficacia de la TIPS en los pacientes con hemorragia activa, con una tasa de hemostasis inmediata de 90 a 100% después de la TIPS; la mortalidad (a cuatro y seis semanas) varía entre 10 y 75%.^{7,8} En los pacientes con cirrosis con sangrado activo y un riesgo alto de fa-

Cuadro 21–2. Indicaciones y contraindicaciones para realizar la derivación portosistémica intrahepática transyugular

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none">• Sangrado variceal recurrente que no cede al tratamiento inicial o continuo con endoscopia• Hemorragia variceal incontrolable• Profilaxis en el sangrado variceal recurrente en los pacientes de alto riesgo• Gastropatía portal• Varices ectópicas sangrantes refractarias al tratamiento médico• Ascitis refractaria• Hidrotórax hepático• Síndrome hepatopulmonar• Síndrome hepatorenal• Descompresión de colaterales portosistémicas antes de las cirugías abdominales• Trombosis portal refractaria a tratamiento médico u oclusión crónica de la vena porta (realizado en conjunto con recanalización de la porta)	<ul style="list-style-type: none">• Elevación de la presión cardiaca izquierda o derecha con insuficiencia cardiaca• Insuficiencia valvular cardiaca severa• Falla hepática rápidamente progresiva• Encefalopatía hepática refractaria clínicamente significativa• Infección sistémica o sepsis no controlada• Obstrucción biliar no tratada• Enfermedad hepática extensa primaria o metastásica• Coagulopatía severa incorregible• Hipertensión arterial pulmonar severa (> 45 mmHg)

lla al tratamiento (clasificación Child–Pugh B o C < 14 puntos) se recomienda colocar una TIPS temprana dentro de las primeras 72 h o idealmente antes de las 24 h.⁹ Una TIPS temprana otorga una mayor supervivencia en los pacientes con una puntuación > 19 de acuerdo con el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD: *model for end-stage liver disease*) o una clasificación Child–Pugh C, pero no en los pacientes con MELD < 11 o Child–Pugh A. En los pacientes intermedios con un puntaje MELD de 12 a 18 se obtiene una mejoría en la supervivencia a seis semanas, pero no a un año.¹⁰

En caso de profilaxis secundaria de sangrado variceal recurrente que no responde al manejo médico y endoscópico se ha encontrado que la TIPS disminuye hasta tres veces más el riesgo de resangrado.⁷ La tasa de resangrado en estos pacientes después de la TIPS varía entre 9 y 40%, lo cual depende mucho del gradiente residual después del tratamiento. Como se mencionó, un gradiente > 12 mmHg aumenta el riesgo de sangrado, por lo que el intervencionista debe ser más agresivo en la disminución del gradiente en estos pacientes, de forma que sea por lo menos menor de 12 mmHg.

Ascitis refractaria

La ascitis refractaria se refiere a la que no se puede movilizar o que tiene una recurrencia temprana (menos de un mes después de la paracentesis) que no puede ser prevenida mediante el tratamiento médico.⁹ Existen dos tipos:

- **Ascitis resistente a diuréticos:** ascitis que no responde a la restricción de sodio en la dieta o al tratamiento diurético intenso (400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida).
- **Ascitis intratable:** ascitis que no puede ser tratada debido al desarrollo de complicaciones secundarias a los diuréticos que no permiten el uso de dosis efectivas.

La ascitis recurrente también constituye otra indicación para realizar una TIPS; se define como la presencia de ascitis a tensión al menos en tres ocasiones durante un periodo de 12 meses aun con tratamiento habitual.

Aunque la TIPS es útil para el tratamiento de los pacientes con ascitis, se ha cuestionado su utilidad debido al impacto que tiene en la supervivencia de estos pacientes. Ya se han reportado metaanálisis que demuestran su beneficio y que presentan una mayor supervivencia cuando se comparan con pacientes que son sometidos a múltiples paracentesis evacuadoras de gran volumen.^{11,12} El pronóstico de los pacientes mejora si la TIPS se coloca durante una etapa más temprana de la enfermedad (ascitis recurrente pero aún no refractaria).

La TIPS puede no ser suficiente para el control de la ascitis refractaria; muchos pacientes requieren diuréticos después del procedimiento, dado que la natriuresis aumenta de manera lenta pero estable durante el primer año después del procedimiento.¹³

Otras indicaciones

Existen otras complicaciones de la hipertensión portal que se pueden beneficiar de la colocación de una TIPS:

- **Hidrotórax:** los hiatos que tiene el diafragma permiten el paso directo del líquido peritoneal a la cavidad pleural. La TIPS es altamente efectiva en el control del derrame pleural recurrente o refractario al tratamiento médico. Es importante mencionar que un puntaje MELD antes de la TIPS < 15 se asocia a una mayor supervivencia.¹⁴
- **Síndrome hepatorenal:** el uso de TIPS en estos pacientes se ve limitado por el hecho de que tienen una disfunción hepática más avanzada y por la presencia de tratamientos médicos efectivos. Sin embargo, la TIPS puede ser de utilidad para preservar la función renal en los pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante hepático y que responden adecuadamente al tratamiento médico.¹⁵
- **Tratamiento neoadyuvante para cirugía no hepática:** la morbimortalidad posoperatoria de la cirugía extrahepática aumenta en los pacientes con cirrosis. La mortalidad varía entre 0 y 17% en los pacientes con clasificación Child–Pugh A, de 10 a 54% en Child–Pugh B y de 40 a 100% en la clasificación C.¹⁶ Los factores que más contribuyen a esta estadística son la ascitis preoperatoria, la hiponatremia, las comorbilidades graves (renal y cardiopulmonar), la cirugía de urgencia y la cirrosis descompensada. La TIPS es efectiva para tratar a la mayoría de estos factores. Aunque existen estudios que demuestran un mejor pronóstico en estos pacientes, el nivel de evidencia aún no es suficiente para ser considerado como una recomendación de primera línea; sin embargo, es una opción terapéutica que debe ser considerada en los pacientes con cirrosis compensada y con hipertensión portal grave como preparación para la cirugía no hepática.¹⁷
- **Trombosis portal:** en el paciente con cirrosis se asocia a disminución del flujo, al estado de hipercoagulabilidad y a la lesión endotelial. Actualmente el tratamiento es a base de anticoagulantes; cuando este tratamiento falla la recanalización de la vena porta con TIPS pueden ser de utilidad para mejorar el flujo portal y promover la reabsorción del trombo.¹⁸ Un estudio reportó que 57% de los pacientes tuvieron recanalización completa, 30% muestra-

ron reducción importante de la trombosis y 13% no tuvieron mejoría.¹⁹ Los resultados en estos pacientes son muy prometedores, aunque aún no existe evidencia suficiente para determinar si la TIPS es mejor que la anticoagulación como tratamiento de primera línea.

CONTRAINDICACIONES

En el cuadro 21–2 se listan las principales contraindicaciones para la TIPS. Se debe evaluar adecuadamente el pronóstico de los pacientes antes del procedimiento. El antecedente de EH, particularmente si no es precipitada por factores modificables, edad avanzada (> 65), falla renal grave y bilirrubina > 3 mg/dL, constituye un factor pronóstico negativo; 90% de los pacientes presentan algún grado de EH los primeros tres meses después del tratamiento antes de que el cerebro se adapte a las neurotoxinas intestinales circulantes. Los pacientes que tienen enfermedad renal (estadio 4 o 5) y hemorragia variceal aguda pueden ser tratados con TIPS, pero se puede correr el riesgo de EH incontrolable, por lo que deben ser tratados con diálisis y manejo de líquidos inmediatamente después del procedimiento.²⁰

La insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial pulmonar exponen al paciente a riesgos que no son aceptables por una congestión pulmonar.⁹ El incremento abrupto de las presiones derechas es transitorio y tiende a compensarse. Es importante mencionar que se ha observado una asociación entre la disfunción diastólica y la falta de respuesta de la TIPS para el tratamiento de la ascitis, debido a la incapacidad para mejorar el gasto cardíaco, por lo que estos pacientes no son buenos candidatos para el procedimiento.²¹

La enfermedad poliquística hepática se lista frecuentemente como una contraindicación; sin embargo, esto no tiene sustento científico, y existen reportes de TIPS exitosas en estos pacientes con el uso de imagen seccional y una planeación adecuada.²²

De acuerdo con los estándares de la radiología intervencionista, la TIPS constituye un procedimiento con alto riesgo de sangrado, ya que requiere la punción del hígado (órgano altamente vascularizado que no es de acceso fácil para realizar la compresión hemostática), por lo que se solicita un índice normalizado internacional < 1.5 y niveles de plaquetas > 50 000/ μ L.²³ El uso de vitamina K para corregir la coagulopatía es controversial en estos pacientes, pero es una estrategia que puede ser utilizada.

Cuando los niveles plaquetarios son < 50 000/ μ L se recomienda que la infusión de plaquetas sea durante el procedimiento, de forma que estén disponibles para realizar la hemostasia antes de que sean capturadas por el bazo.

Es importante mencionar que ninguna contraindicación se puede considerar absoluta y que la decisión de realizar el procedimiento se debe evaluar de forma multidisciplinaria, valorando las ventajas y las desventajas en cada paciente.

Aunque para el procedimiento se requieren niveles de plaquetas $> 50\,000/\mu\text{L}$, existe un estudio que demostró una supervivencia a un año de 73% en los pacientes con plaquetas $> 75\,000/\mu\text{L}$ y cifras de bilirrubina $< 3\text{ mg/dL}$, a diferencia de 31% de los pacientes que no cumplieron con estas condiciones.²⁴

Una TIPS es la mejor opción terapéutica en los pacientes menores de 65 años de edad, sin episodios previos de EH, un puntaje de Child–Pugh < 13 , una puntuación de MELD < 19 , cifras de bilirrubina total $< 3\text{ mg/dL}$, cifras de plaquetas $> 75\,000/\mu\text{L}$, valor normal de péptido natriurético tipo B (BNP)/pro–BNP y ecocardiografía normal.

VALORACIONES PREVIAS

Antes de realizar una TIPS se deben seguir una serie de valoraciones para determinar el riesgo y el beneficio en cada paciente.

Es indispensable contar con biometría hemática, pruebas de función hepática, pruebas de coagulación, perfil electrolítico y amonio sérico. Se ha descrito que la combinación de un BNP $< 40\text{ pg/mL}$ o un pro–BNP $< 125\text{ pg/mL}$ y la exclusión de disfunción diastólica en el ecocardiograma permiten eliminar el riesgo de descompensación cardíaca.²⁵ Debido al riesgo de sangrado el paciente debe contar con una prueba cruzada y de tipado sanguíneo, e idealmente con al menos dos paquetes globulares de reserva disponibles para transfusión.

Se deben revisar todos los estudios de imagen previos para confirmar la permeabilidad de la vena porta y valorar la presencia de varices gastroesofágicas o *shunts* portosistémicos que puedan competir con la TIPS y tengan que ser cerrados durante el procedimiento.

Los pacientes deben ser valorados por un gastroenterólogo o idealmente por un hepatólogo para valorar la función hepática (escala de Child–Pugh y MELD). Usualmente se evita la TIPS en los pacientes con un puntaje MELD > 18 , debido a su pobre pronóstico,²¹ a excepción de una calificación MELD alta que tiene elevación de la creatinina por síndrome hepatorenal.

Se recomienda un ecocardiograma para determinar la función cardíaca y los datos de hipertensión arterial pulmonar. En caso de que exista duda acerca de la hipertensión pulmonar, se puede medir en el momento de realizar la TIPS y determinar el riesgo de continuar con el procedimiento.

Generalmente se recomienda realizar una toracocentesis o una paracentesis antes del procedimiento en caso de que exista un gran volumen de líquido; sin

embargo, debe quedar a discreción del intervencionista que realice el procedimiento, ya que el desplazamiento del hígado puede facilitar en ocasiones el acceso a las venas suprahepáticas.

CONCLUSIONES

- En los pacientes con hemorragia variceal activa que no puede ser controlada por endoscopia la TIPS constituye la opción terapéutica de elección.
- Los pacientes con un cuadro de sangrado variceal controlado con endoscopia y con riesgo alto (Child–Pugh B con sangrado activo o Child–Pugh C < 14 puntos) se benefician de una TIPS temprana en las primeras 72 h después del episodio de sangrado.
- Los pacientes con ascitis refractaria se benefician de una TIPS más temprana en el curso de la enfermedad antes de llegar a una ascitis intratable.
- En el contexto de la ascitis refractaria los pacientes pueden no beneficiarse de una TIPS si sus niveles de bilirrubina son > 3 mg/dL y los de plaquetas son < 75 000/ μ L.
- La decisión de realizar el procedimiento debe tomarla un equipo multidisciplinario que incluya al menos gastroenterólogo, radiólogo intervencionista y cardiólogo, tomando en cuenta los riesgos y los beneficios del procedimiento en cada paciente.

REFERENCIAS

1. **Rösch J, Hanafee W, Snow H, Barenfus M, Gray R:** Transjugular intrahepatic portocaval shunt: an experimental work. *Am J Surg* 1971;121(5):588–592.
2. **Rössle M, Richter GM, Noeldge G et al.:** Der intrahepatische portosystemische shunt: erste klinische Erfahrungen bei Patienten mit Leberzirrhose. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:1511–1516.
3. **Suk KT:** Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014;20(1):6–14.
4. **Bochnakova T:** Hepatic venous pressure gradient. *Clin Liver Dis* 2021;17(3):144–148.
5. **Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, Clemmesen JO, Larsen FS et al.:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018;314(2):G275–G286.
6. **Strunk H, Marinova M:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): pathophysiologic basics, actual indications and results with review of the literature. *Rofo* 2018;190:701–711.
7. **Fidelman N, Kwan SW, LaBerge JM, Gordon RL, Ring EJ et al.:** The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update. *Am J Roentgenol* 2012;199(4):746–755.

8. **Zhu Y, Wang X, Xi X, Li X, Luo X et al.:** Emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an effective and safe treatment for uncontrolled variceal bleeding. *J Gastrointest Surg* 2019;23(11):2193–2200.
9. **Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S et al.:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med* 2020;15(1):37–48.
10. **Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H et al.:** Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. *Gut* 2019;68(7):1297–1310.
11. **D’Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D’Amico M:** Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129(4):1282–1293.
12. **Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133(3):825–834.
13. **Copelan A, Kapoor BSM:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: indications, contraindications, and patient work-up. *Semin Interv Radiol* 2014;1(31):235–242.
14. **Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, Subramanian R, Parekh S et al.:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):635–641.
15. **Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W et al.:** Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33(1):43–48.
16. **Tabchouri N, Barbier L, Menahem B, Perarnau JM, Muscari F et al.:** Original study: transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to abdominal surgery in cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2019;23(12):2383–2390.
17. **Lahat E, Lim C, Bhangui P, Fuentes L, Osseis M et al.:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to non-hepatic surgery in cirrhotic patients with severe portal hypertension: a systematic review. *HPB* 2018;20(2):101–109.
18. **Wang HL, Lu WJ, Zhang YL, Nie CH, Zhou TY et al.:** Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of cirrhosis with or without portal vein thrombosis: a retrospective study. *Front Med* 2021;8:1–11.
19. **Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C et al.:** Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60(6):846–852.
20. **Haskal ZJ, Radhakrishnan J:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in hemodialysis-dependent patients and patients with advanced renal insufficiency: safety, caution, and encephalopathy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(4):516–520.
21. **Farsad K, Kolbeck KJ:** Clinical and radiologic evaluation of patients before TIPS creation. *Am J Roentgenol* 2014;203(4):739–745.
22. **Shin ES, Darcy MD:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in the setting of polycystic liver disease: questioning the contraindication. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(9):1099–1102.
23. **Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL et al.:** Society of Interventional Radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions. Part II. Recommendations: endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30(8):1168–1184.

24. **Deltenre P, Zanetto A, Saltini D, Moreno C, Schepis F:** The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and ascites: recent evolution and open questions. *Hepatology* 2022;1–19.
25. **Horhat A, Bureau C, Thabut D, Rudler M:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: indications and posttransjugular intrahepatic portosystemic shunt complications in 2020. *United Eur Gastroenterol J* 2021;9(2):203–208.

Actualidades aprendidas en Baveno VII

Edgar Santino García Jiménez, Lissa María Cruz Rodríguez

PUNTOS CLAVE

- En los pacientes con un gradiente de presión venosa hepática (HVPG, por sus siglas en inglés) < 10 mmHg y manifestaciones clínicas de hipertensión portal se debe descartar cualquier desorden portosinusoidal.
- El riesgo de descompensación y mortalidad relacionada con el hígado es $\leq 1\%$ a tres años en los pacientes con medición de la rigidez hepática (MRH) < 10 kPa.
- Se recomienda utilizar la “regla de los cinco” (10–15–20–25 kPa) para establecer los riesgos de descompensación y mortalidad independientes de la etiología de la enfermedad hepática crónica.
- Las infecciones son comunes en los pacientes con cirrosis y deben ser descartadas en todos ellos en el momento de la hospitalización, mediante un abordaje mínimo con paracentesis, radiografía de tórax, cultivos (sangre, líquido ascítico y orina) y examen de la piel.
- El carvedilol tiene un mayor efecto en la reducción de la presión portal que los betabloqueadores no selectivos habituales (propranolol y nadolol).
- La trombosis venosa portal no cirrótica debe ser caracterizada de forma estándar en todos los casos, incluyendo el lugar inicial, la extensión y la cronicidad para valorar el seguimiento y el tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Hipertensión portal es un término que engloba los cambios en el gradiente de presión de la vena porta, que influye de forma directa y permite caracterizar el estado de compensación de los pacientes con enfermedades hepáticas. Las complicaciones que presentan los pacientes con cirrosis hepática se manifiestan de forma clínica como ascitis, encefalopatía hepática y sangrado variceal,¹ y se categorizan en dos estadios, dependiendo de la presencia o la ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa, lo que conlleva a diferentes desenlaces clínicos y riesgos de mortalidad.²

Los métodos de diagnóstico y terapéuticos de la hipertensión portal y sus manifestaciones son amplios, y abarcan diferentes técnicas y tratamientos según la descompensación que se desarrolle. En la etapa de diagnóstico los métodos de endoscopia, los estudios de imagen y los estudios hemodinámicos tienen importantes consideraciones. De igual manera, en la parte terapéutica los fármacos que contribuyen a disminuir la presión portal y algunas técnicas endoscópicas permiten el control de las condiciones clínicas del paciente.³ En este sentido, desde 1986 el grupo Baveno realizó un consenso que permite identificar los puntos clave en el diagnóstico y el manejo de esta patología, el cual fue actualizado en 2021.²

NUEVOS CAMBIOS Y RECOMENDACIONES APRENDIDOS EN EL CONSENSO BAVENO VII

Gradiente de presión venosa hepática

La regla de oro para el diagnóstico de hipertensión portal es el HVPG, que se determina mediante la diferencia entre la presión venosa hepática en cuña y la presión venosa hepática libre, medidas por métodos de hemodinamia.⁴

Se recomienda el uso de catéter de oclusión con globo y orificio terminal, ya que reduce los errores de medición; se debe confirmar la posición de oclusión con una pequeña cantidad de contraste.

Se recomienda que el tiempo de estabilización sea de un minuto y no se use sedación, ya que puede alterar la medición; en caso de ser necesario se puede usar midazolam en dosis bajas, que es el único que no modifica la HVPG. Se debe emplear la técnica de presión venosa hepática en cuña y la presión venosa hepática libre sobre la presión del atrio derecho, la cual se podría medir para descartar el componente poshepático, pero no de referencia estándar.

Diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa

La hipertensión portal se define como un aumento sostenido del gradiente de presión entre la circulación portal y la sistémica. El valor normal es de 1 a 5 mmHg, a partir de lo cual se utilizan rangos de definición que predicen la aparición de eventos clínicos adversos: > 5 mmHg definen la hipertensión portal sinusoidal y ≥ 10 mmHg definen la hipertensión portal clínicamente significativa; los valores de HVPG > 16 mmHg indican una supervivencia menor de 70%, correlacionándose con las etapas de avance de la enfermedad.⁵

En casos de etiología por colangitis biliar primaria hay que considerar un componente presinusoidal agregado, por lo que se puede subestimar su prevalencia, a diferencia de la esteatohepatitis no alcohólica, cuyos datos clínicos se pueden presentar con valores menores que los habituales.

En caso de que exista una manifestación clínica de hipertensión portal y se presente un valor de HVPG < 10 mmHg se debe descartar el desorden portosinusoidal.

Gradiente de presión portal en caso de derivación portosistémica intrahepática transyugular

La utilización de la derivación portosistémica intrahepática transyugular como terapia médica es una opción terapéutica en caso de hipertensión portal, dado que ha mostrado beneficios en el control de las descompensaciones, como ascitis y hemorragia variceal, en el contexto agudo y de resangrado luego de ligadura.⁶

Se debe medir el gradiente de presión portal antes y después del procedimiento, y se debe esperar la estabilidad hemodinámica y pasar la sedación para tener valores representativos.

Se puede hacer una segunda medición en caso de sospecha de disfunción de la derivación portosistémica intrahepática transyugular; se puede considerar que la disminución del gradiente de presión portal < 12 mmHg es protectora de sangrado variceal.

Métodos no invasivos de diagnóstico

La rigidez hepática medida por elastografía es un valor que representa la elasticidad del tejido hepático, que en caso de presentar fibrosis se ve comprometido, por su parte, la elastografía esplénica es otro método que refleja la resistencia hepática estática secundaria a la fibrosis del hígado y la congestión del flujo sanguíneo portal.⁷

Definición de hipertensión portal clínicamente significativa

Consiste en la MRH ≥ 15 kPa y las cifras de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$ en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada. En los pacientes con etiología viral, por consumo de alcohol o por esteatohepatitis no alcohólica sin obesidad la MRH es ≥ 25 kPa.

Los pacientes con una MRH < 10 kPa tienen un riesgo de descompensación $\leq 1\%$ en tres años, y en ellos se debe utilizar la “regla de los 5” (10–15–20–25 kPa) para establecer los riesgos independientes de etiología (figura 22–1), además de repetir la medición cada 12 meses en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada.

El valor que permite evitar la endoscopia de escrutinio en los pacientes que no pueden ser tratados con betabloqueadores es una MRH ≤ 20 kPa y un conteo de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$.

Si se presentan valores mayores de este punto de corte, se puede apoyar con valores de elastografía esplénica ≤ 40 kPa para excluir la probabilidad de varices de alto riesgo.

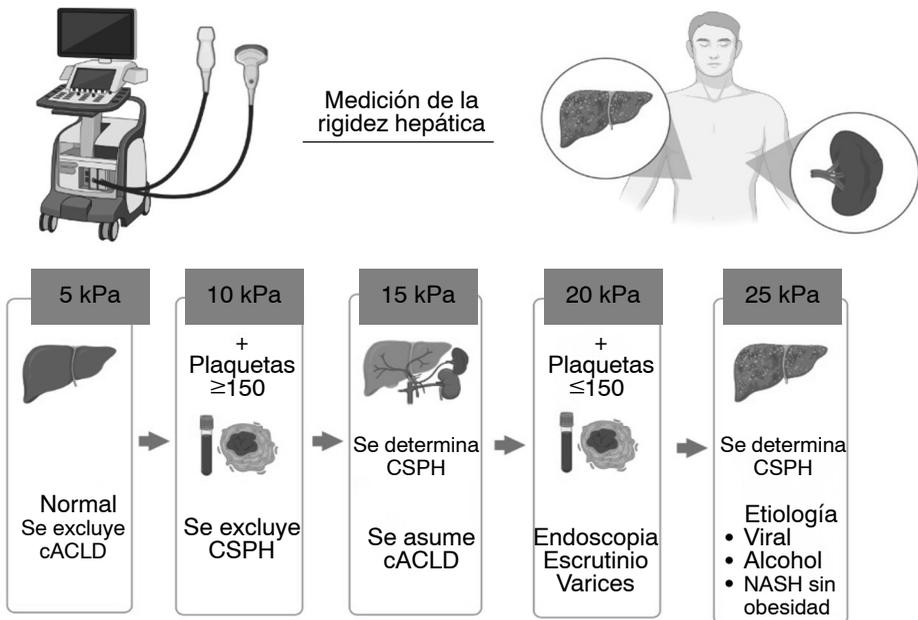


Figura 22–1. “Regla de los cinco” según la medición de la rigidez hepática mediante elastografía. cACLD: enfermedad hepática crónica avanzada compensada; CSPH: hipertensión portal clínicamente significativa; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

Puntos generales en la hemorragia variceal aguda

La prevalencia de varices esofágicas aumenta con la progresión de la enfermedad, con una mortalidad a seis semanas de 20% después de un episodio de sangrado inicial, que es uno de los eventos más frecuentes de descompensación.⁸ El consenso Baveno VII en general agrega recomendaciones de iniciar fármacos vasoactivos de forma temprana, valorar la intubación y la extubación temprana en caso de alteración del estado de conciencia, valorar la nutrición oral lo antes posible y suspender de manera temprana el inhibidor de la bomba de protones si no hay indicación estricta. Además, recomienda obtener una imagen abdominal contrastada en todos los pacientes para descartar trombosis venosa esplácnica y excluir las colaterales portosistémicas, remover de forma rápida la sangre del tracto gastrointestinal para prevenir la encefalopatía hepática y no guiar la terapia con base en el estado de coagulación, sino con base en la disminución de la hipertensión portal.

Impacto de las terapias farmacológicas

Las estatinas han demostrado usos potenciales en la historia natural de los pacientes con enfermedad hepática crónica debido a sus efectos pleiotrópicos, que incluyen la capacidad de disminución de la presión portal sin compromiso hemodinámico sistémico.⁹ El consenso Baveno VII recomienda su uso en caso de estar indicado y valorar la etapa de la enfermedad, ya que en etapas avanzadas —como una puntuación Child–Pugh C— se debe valorar una conducta más restrictiva al no mostrarse beneficios en este sentido.

En los pacientes con cirrosis hepática de tipo Child–Pugh B y C la dosis de simvastatina es de 20 mg/día máximo, y se debe monitorear la toxicidad hepática o muscular.

Existen otras terapias farmacológicas estudiadas para el tratamiento y la profilaxis, las cuales deben ser valoradas en el contexto de aparición de las principales descompensaciones.

La administración de albúmina a largo plazo requiere estudios de evidencia; sin embargo, su uso establecido es por cortos periodos y sus indicaciones son:

- Peritonitis bacteriana espontánea.
- Lesión renal aguda estadio > 1a.
- Paracentesis de gran volumen.
- Síndrome hepatorenal en conjunto con terlipresina.

Las indicaciones de profilaxis antimicrobiana son:

- **Primaria:** hemorragia gastrointestinal y proteína de líquido ascítico baja en los pacientes con cirrosis hepática Child–Pugh C.
- **Secundaria:** episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea.

La rifaximina se debe usar únicamente para la profilaxis secundaria de encefalopatía hepática y en los pacientes con episodio previo y derivación portosistémica intrahepática transyugular electiva.

No se debe suspender el uso de anticoagulantes si están indicados, ya que han mejorado la supervivencia; sin embargo, en la etapa de cirrosis de tipo Child–Pugh C no se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa, dado que son seguros en las etapas previas de la enfermedad

El uso indicado de Aspirina® no debe ser suspendido, ya que ha demostrado reducción del riesgo de hepatocarcinoma, de la mortalidad y de las complicaciones hepáticas relacionadas.

Otras estrategias orientadas a terapias dirigidas al microbioma intestinal están bajo estudio, ya que se han asociado a complicaciones, gravedad de la cirrosis y falla hepática aguda sobre crónica.² El papel del eje intestino–hígado es importante en una doble vía, ya que se ha evidenciado aumento de la presión portal por translocación bacteriana del intestino al hígado; este aumento de presión favorece el edema intestinal, la alteración de la integridad capilar y una mayor translocación bacteriana.¹⁰

Prevención de descompensaciones mayores

La aparición de descompensaciones y su recurrencia representa una mayor mortalidad para los pacientes que el episodio inicial, por lo que deben ser considerados para trasplante hepático. La transición a un estado de descompensación es el desenlace más común en los pacientes con cirrosis hepática avanzada.^{11,12}

Cuando se presenta ascitis como manifestación de hipertensión portal clínicamente significativa se debe considerar la profilaxis primaria para el sangrado variceal y, si ya se ha presentado hemorragia, se debe considerar la profilaxis secundaria doble (mecánica y farmacológica) para prevenir la recurrencia.

Las infecciones son comunes en los pacientes con cirrosis y deben ser descartadas en todos ellos durante su hospitalización mediante un abordaje mínimo con paracentesis, radiografía de tórax, cultivos (sangre, líquido ascítico y orina) y examen de la piel.

Se deben medir la fragilidad y la sarcopenia, ya que tienen un impacto en la supervivencia, y también se debe realizar una consulta nutricional a todos los pacientes con descompensación.

Para que ocurra la recompensación es necesario remover el factor etiológico, resolver las descompensaciones y mejorar las pruebas de función hepática.

Se requieren más estudios para determinar si la ictericia se puede considerar como descompensación primaria o manifestación de daño hepático agregada.

Trombosis venosa esplácnica

Se refiere a la trombosis de la circulación venosa esplácnica que drena el sistema digestivo desde el esófago inferior hasta dos tercios superiores del recto, y comprende la trombosis venosa portal, la trombosis mesentérica, la trombosis de la vena esplénica y el síndrome de Budd–Chiari.^{13–15}

El síndrome de Budd–Chiari consiste en la obstrucción de la salida del flujo venoso hepático, y se considera de origen primario, a menos que sea ocasionado por compresión extrínseca.

La biopsia sólo será necesaria si no se confirma la obstrucción de las venas hepáticas pequeñas mediante estudio de imagen, el cual constituye el método diagnóstico de elección que debe ser realizado para el seguimiento en un intervalo de seis meses. Tras el diagnóstico todos los pacientes deben recibir anticoagulación a largo plazo.

La trombosis venosa portal no cirrótica se debe caracterizar de forma estándar en todos los casos, incluyendo el lugar inicial, la extensión y la cronicidad para valorar el seguimiento y el tratamiento.

Para el manejo de la trombosis venosa portal no cirrótica en el contexto agudo se recomiendan dosis terapéuticas de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante al menos seis meses y considerar su uso a largo plazo según el estado protrombótico. Los anticoagulantes orales directos se pueden considerar en casos selectos. Las indicaciones de anticoagulación en el contexto de la cirrosis se muestran en el cuadro 22–1.

Para iniciar la anticoagulación en caso de un cavernoma se requiere primero una adecuada profilaxis de la hemorragia en las varices de alto riesgo.

Desorden vascular portosinusoidal

Esta nueva nomenclatura engloba la hipertensión portal no cirrótica idiopática, la venopatía portal obliterativa y la hiperplasia nodular regenerativa, las cuales generan afección a nivel de los sinusoides y las vénulas portales, partiendo de la ausencia de cirrosis hepática con otras probables causas que expliquen los cambios a nivel hepático.¹⁶ Otras causas de hepatopatía crónica no excluyen el desorden vascular portosinusoidal, ya que pueden coexistir. Se debe considerar en presentaciones clínicas no habituales, ya que se puede observar en ausencia de cambios en los resultados de laboratorio, clínicos o de imagen, por lo que para

Cuadro 22–1. Indicaciones de anticoagulación en la trombosis venosa portal aguda cirrótica

-
- > 50% de oclusión del tronco venoso portal (completa o parcial)
 - Presentación sintomática
 - Candidatos potenciales para trasplante hepático
 - < 50% de oclusión del tronco venoso portal (mínima)
 - Si progresa en seguimiento de uno a tres meses
 - Si compromete la vena mesentérica superior
-

su diagnóstico se requiere una biopsia hepática. Tras la confirmación se debe realizar una endoscopia alta y extender el abordaje de las enfermedades inmunitarias, protrombóticas o genéticas, así como practicar una tomografía contrastada para valorar la permeabilidad de la porta y descartar las colaterales portosistémicas.

CONCLUSIONES

La enfermedad hepática crónica que se manifiesta con hipertensión portal clínicamente significativa representa un reto para su identificación temprana y el manejo de complicaciones, con un amplio abordaje diagnóstico y múltiples opciones terapéuticas orientadas según las descompensaciones asociadas y su impacto en la supervivencia de los pacientes. El consenso Baveno VII proporciona de forma integral las estrategias de abordaje y tratamiento en estos pacientes, incluyendo en su última actualización herramientas clave con aportes significativos para la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS

1. **D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M et al.**: Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(10):1180–1193.
2. **De Franchis R, Bosch J, García TG, Reiberger T, Ripoll C et al.**: Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959–974.
3. **De Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M et al.**: Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992;15(1–2): 256–261.
4. **Kulkarni AV, Rabiee A, Mohanty A**: Management of portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12(4):1184–1199.

5. **Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB:** Cirrhotic portal hypertension: from pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol* 2020;26: 6111–6140.
6. **Boike J, Thornburg B, Asrani S, Fallon M, Fortune B et al.:** North American practice-based recommendations for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(8):1636–1662.
7. **Reiberger T:** The value of liver and spleen stiffness for evaluation of portal hypertension in compensated cirrhosis. *Hepatol Commun* 2022;6(5):950–964.
8. **Zanetto A, García TG:** Management of acute variceal hemorrhage *F1000Res* 2019;8: F1000.
9. **Moctezuma VC, González AJ:** The role of statins in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2022.
10. **Arab JP, Martin MRM, Shah VH:** Gut–liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int* 2018;12(S1):24–33.
11. **Rabee A, García TG, Tapper EB:** Nonselective beta-blockers in portal hypertension: why, when, and how? *Clin Liver Dis* 2022;19(3):118–123.
12. **García TG, Bosch J, Groszmann RJ:** Portal hypertension and variceal bleeding—Unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single–topic conference. *Hepatology* 2008;47(5):1764–1772.
13. **Valeriani E, Riva N, di Nisio M, Ageno W:** Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:449–461.
14. **Hernández GV, de Gottardi A, Leebeek FWG, Rautou PE, Salem R et al.:** Current knowledge in pathophysiology and management of Budd–Chiari syndrome and non–cirrhotic non–tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2019;71(1):175–199.
15. **Northup PG, García PJC, García TG, Intagliata NM, Superina RA et al.:** Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73(1):366–413.
16. **De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia BL, Leebeek F et al.:** Porto–sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(5):399–411.

Sarcopenia en el paciente con cirrosis: importancia de identificarla y tratarla

Óscar Morales Gutiérrez

PUNTOS CLAVE

- Todos los pacientes con cirrosis deberían ser evaluados para escrutinio de fragilidad y sarcopenia de forma basal con una prueba estandarizada.
- El índice de músculo esquelético (SMI) evaluado por tomografía axial computarizada (TAC) es el método más consistente y reproducible hasta el momento para cuantificación de masa muscular en pacientes con cirrosis; sin embargo, no se recomienda su uso rutinario a menos que se realice como parte del abordaje integral.
- La frecuencia de evaluación con pruebas estandarizadas para fragilidad y sarcopenia debería ser anualmente en cirrosis compensada y a los 3, 6 y 12 meses en descompensación.
- Pacientes con fragilidad y sarcopenia persistente a pesar del abordaje secundario deberían llevar evaluación multidisciplinaria por nutriología y rehabilitación física.
- La ingesta recomendada de proteínas es de 1.2 a 1.5 g/kg/día e incremento de 1.2 a 2.0 g/kg/día en pacientes en estado crítico, considerando fuentes vegetales o lácteas. No se recomienda restringir su ingesta en caso de encefalopatía hepática.
- Se debe considerar nutrición parenteral en pacientes con cirrosis descompensada que no cumplan metas de requerimientos nutricionales con incapacidad para recibir apoyo nutricional enteral.

- Se recomienda considerar intervenciones de actividad física para mejorar la función contráctil y la masa muscular.

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia, definida tradicionalmente como disminución significativa de masa de músculo esquelético, se asocia con menor calidad de vida relacionada con la salud, mayor discapacidad funcional, depresión y riesgo de caídas.^{1,2} En el paciente con cirrosis hepática la sarcopenia se asocia con mayor riesgo de eventos de descompensación hepática, infecciones y morbilidad durante el periodo pretrasplante y postrasplante hepático.³⁻⁶

La sarcopenia es una patología frecuentemente observada en adultos con cirrosis, afectando a entre 30 y 70% de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.⁷ Los hombres presentan mayor predisposición a desarrollar sarcopenia (54%) en comparación con las mujeres (21%), probablemente relacionado con mayor prevalencia de hepatopatía alcohólica en los primeros.⁸

Recientemente la definición de sarcopenia se ha modificado para incorporar la disminución de fuerza muscular y capacidad funcional como parámetros relacionados con mal pronóstico. El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia define sarcopenia como “un trastorno generalizado y progresivo del músculo esquelético, asociado con mayor riesgo de complicaciones incluyendo caídas, fracturas, discapacidad y mortalidad, que combina la disminución de masa y fuerza muscular, en relación con disminución en el desempeño físico”.⁹

Originalmente la evaluación de sarcopenia se realizaba mediante determinación de medidas antropométricas extrapoladas de acuerdo con criterios establecidos para la población general. Sin embargo, la redistribución de líquido al tercer espacio en el paciente con cirrosis sobreestima la determinación de masa muscular en estos pacientes. Recientemente el análisis de masa muscular mediante TAC y análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA) con ángulo de fase permite estimar de forma adecuada la masa de músculo esquelético central y periférico en pacientes con ascitis, y la determinación de fuerza de prensión y pruebas de capacidad funcional permiten evaluar el desempeño físico con fines pronósticos.¹⁰⁻¹³

El abordaje multidisciplinario en conjunto con nutrición clínica y rehabilitación física para optimizar el estado nutricional, preservar la masa muscular y la función contráctil, ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos en pacientes compensados y con descompensación aguda de cirrosis. Sin embargo, este abordaje podría ser impráctico en distintos contextos clínicos, por lo cual es importante realizar una correcta selección de pacientes de acuerdo con criterios clínicos preestablecidos para optimizar la distribución de los recursos médicos.¹⁴

En este capítulo se abordarán los principales factores de riesgo para desarrollar sarcopenia en relación con cirrosis, la definición actual y las herramientas diagnósticas de sarcopenia, evaluación de la capacidad funcional, eventos de descompensación hepática y su relación con la malnutrición, y el abordaje terapéutico actual en el paciente con sarcopenia y cirrosis.

FACTORES PREDISPONENTES DE SARCOPENIA EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Deterioro de la ingesta de macronutrientes y micronutrientes

La reducción de la ingesta oral es un hallazgo frecuente en el paciente con cirrosis, secundaria a factores como saciedad temprana, hiporexia, náusea, vómito, necesidad de instaurar una dieta baja en sodio, deterioro del estado de conciencia y restricción hídrica.⁵ Sin embargo, el exceso en la ingesta de lípidos y carbohidratos en pacientes con factores de riesgo metabólico y obesidad, “obesidad sarcopénica”, también se ha relacionado con un estado de malnutrición.¹⁵ La prevalencia de obesidad sarcopénica (disminución de la masa muscular con incremento de la grasa corporal) va de 20 a 35% en los pacientes con cirrosis. La presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) ha demostrado ser un fuerte predictor de riesgo.¹⁶

Los pacientes con cirrosis presentan trastornos de absorción de micronutrientes y vitaminas liposolubles, lo cual predispone al desarrollo de sarcopenia y fragilidad en esta población. La hepatopatía alcohólica se asocia en mayor medida con deficiencias de tiamina, zinc, selenio, vitamina D y vitamina E, mientras que las enfermedades colestásicas hepáticas se asocian con deficiencia de vitaminas liposolubles.¹⁷⁻²⁰ La deficiencia de zinc, un cofactor en el ciclo de la urea que metaboliza el amonio, parece tener especial implicación en el desarrollo de encefalopatía hepática, fragilidad y sarcopenia en pacientes con cirrosis.²¹⁻²³ La deficiencia de magnesio se asocia con alteración en las pruebas de rendimiento cognitivo y fuerza muscular, así como una mayor reabsorción ósea en pacientes con enfermedades colestásicas. La alteración en la circulación y la regulación enterohepática de sales biliares observada en pacientes con enfermedad colestásica conduce a toxicidad por acumulación de sales biliares, así como alteración en el metabolismo de ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles.²⁴

La presencia de cortocircuitos portosistémicos, la deficiencia de enzimas pancreáticas, el sobrecrecimiento bacteriano y las alteraciones en la flora intestinal contribuyen en los fenómenos de malabsorción en el paciente con cirrosis.⁵ La reducción en la síntesis y el almacenamiento hepático de glucógeno se relaciona

con alteración en el metabolismo de macronutrientes, oxidación de ácidos grasos, mayor tasa de disociación proteica y un estado de hipermetabolismo catabólico.²⁵

Factores relacionados con la enfermedad hepática

Múltiples mecanismos inherentes a la cirrosis favorecen la presencia de sarcopenia. El estado de catabolismo alterado condiciona un desbalance entre la ingesta y la utilización de energía. El metabolismo alterado de proteínas esenciales para la síntesis de glutamina y detoxificación extrahepática de amonio resulta en niveles reducidos de aminoácidos ramificados (BCAA), lo cual favorece la descomposición muscular.²⁶ La alteración en la depuración hepática de amonio en conjunto con los cortocircuitos portosistémicos aumenta la concentración de amonio sistémico con efectos musculares deletéreos. Esto condiciona disminución en la síntesis de proteínas, autofagia, proteólisis y disfunción mitocondrial en el músculo esquelético.²⁷

La etiología juega un papel importante en el desarrollo de sarcopenia. Los pacientes con hepatopatía alcohólica presentan sarcopenia en 80% de los casos, comparados con 60% de los casos con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), infección crónica por virus de la hepatitis C y hepatitis autoinmunitaria. Además, la hepatopatía alcohólica muestra la mayor tasa de reducción de masa muscular comparada con otras etiologías.²⁸ La inflamación crónica sistémica relacionada con marcadores circulantes en pacientes con cirrosis (IL-1, IL-6, IL-10, proteína C reactiva y TNF- α) ha demostrado promover el desarrollo de sarcopenia al inhibir la síntesis proteica e incrementar la degradación muscular.²⁹

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD Y SARCOPENIA

La determinación por TAC es el método estándar de oro para la cuantificación objetiva de masa de músculo esquelético apendicular y central en pacientes con cirrosis. No obstante, la exposición a radiación y la limitación de accesibilidad hacen de esta prueba un procedimiento impráctico en algunos contextos clínicos.³⁰ En el contexto de pacientes evaluados por carcinoma hepatocelular (CHC) o valoración prequirúrgica de trasplante o hepatectomía se recomienda incorporar de forma rutinaria y sistematizada la cuantificación por *software* específico de masa muscular. La masa muscular se reporta convencionalmente mediante el SMI calculado como el área de masa de músculo esquelético a nivel de L3, normalizado por la altura.¹⁰

La determinación del área del psoas, frecuentemente utilizada, ha demostrado menor correlación con el contenido total de proteínas determinado por absorciometría dual de rayos X (DEXA) y menor correlación con riesgo de mortalidad comparado con SMI.³¹

El análisis de masa libre de grasa por BIA segmentaria ha mostrado correlación moderada con la masa muscular y se ha relacionado con mayor mortalidad en cirrosis. Sin embargo, la retención hídrica impacta en la confiabilidad de esta prueba.

La incorporación de determinación de ángulo de fase a BIA muestra buen rendimiento diagnóstico en pacientes con cirrosis y ascitis (cuadro 23–1).^{32–34}

Las herramientas de medición antropométricas disponibles de forma generalizada presentan múltiples limitaciones respecto a la variabilidad interobservador, incapacidad para distinguir distintos compartimentos corporales y supraestimación de masa muscular por retención hídrica.³⁹

El diagnóstico de obesidad sarcopénica, definida como disminución de SMI ajustado por género e índice de masa corporal ≥ 25 kg/m², es factor independiente de riesgo para mortalidad en pacientes con NAFLD.⁴⁰

Cuadro 23–1. Herramientas utilizadas para evaluar la masa de músculo esquelético en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada

Método	Ventajas	Desventajas	Desenlaces estudiados	Notas
Antropometría (MAMC, grosor pliegue trí-ceps) ³⁵	Segura, rápida, accesible, repetibilidad	Baja reproductibilidad, afectada por retención hídrica, pérdida de tejido adiposo, mala correlación con imagen cross-sectional	Morbilidad y mortalidad postrasplante, concordancia entre DEXA y TAC	Práctica para una gran población de pacientes. Inexacta y baja precisión.
BIA ^{33–35}	Seguro, rápido, accesible, repetible	Parámetros estrictos de ingesta nutricional y ejercicio previo, difícil en pacientes obesos	Descompensación hepática, mortalidad pretrasplante	Retención hídrica puede impactar la fiabilidad. Ángulo de fase muestra buena fiabilidad en retención hídrica
TAC ^{8,36–38}	Exacta y confiable, mide cantidad y calidad muscular, alto nivel de entrenamiento para interpretar	Exposición a radiación, poca disponibilidad, puntos de corte variables, baja repetibilidad	Mortalidad en lista de espera, postrasplante, descompensación, calidad de vida	Estándar de oro. Determinación de área total del psoas, índice psoas, SMI, atenuación total de músculo esquelético

Cuadro 23–2. Herramientas utilizadas para evaluar fragilidad en individuos con cirrosis

Herramienta	Tiempo de evaluación	Equipo necesario	Componente de fragilidad evaluado	Notas
Fuerza de prensión ^{12,44}	2–3 min	Dinamómetro de mano	Fragilidad física	Se solicita que el paciente realice prensión del dinamómetro con la mano dominante con su máximo esfuerzo. La prueba se repite tres veces y se estima el promedio
Velocidad de marcha corta ⁴⁵	1 min	Cronómetro y cinta	Movilidad funcional	Componente de SPPB
Batería corta de desempeño físico (SPPB) ¹³	3 min	Cronómetro, cinta, silla	Función física de extremidades inferiores	Consta de tres componentes: 1. Marcha cuatro metros 2. Levantamiento de silla (cinco veces) 3. Prueba de estabilidad tres posiciones (pies juntos, tandem, semitandem)

En el contexto ambulatorio las pruebas rápidas y de fácil acceso de fragilidad, como la determinación de fuerza de prensión, marcha de cuatro metros, levantamiento de silla y estabilidad postural, podrían asociarse de forma similar a la determinación de SMI con distintos desenlaces clínicos, e incluso podrían evaluar de forma más directa la calidad de vida y la independencia de los pacientes^{41–43} (cuadro 23–2). Actualmente se recomienda realizar en todos los casos pruebas estandarizadas para evaluar el desempeño físico y la fuerza contráctil, clasificando así la sarcopenia en moderada o grave. La evaluación de masa muscular por SMI o BIA puede ser de utilidad en el contexto de pacientes hospitalizados, con baja capacidad funcional e incapacidad para realizar pruebas físicas.⁹

ABORDAJE DE MALNUTRICIÓN Y SARCOPENIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Escrutinio de pacientes con sarcopenia (prevención primaria), inicio de tratamiento en casos identificados (prevención secundaria) e intensificación de medi-

das terapéuticas en pacientes con respuesta inadecuada a terapia de primera línea (prevención terciaria) son la base en la rehabilitación física y nutricional en estos pacientes. De esta manera, se recomienda realizar escrutinio y evaluación de malnutrición, fragilidad y sarcopenia por lo menos una vez al año en pacientes con cirrosis compensada, incrementando la frecuencia de reevaluación a los 3, 6 y 12 meses de la evaluación inicial en pacientes con cirrosis descompensada. La etiología de la enfermedad hepática debe abordarse de forma específica.⁹

En el contexto de recursos limitados destinados a atención, por lo menos se recomienda incluir valoración por nutriología y fisioterapia si existe progresión de malnutrición, fragilidad y sarcopenia a pesar de prevención primaria o secundaria. Para evaluar la presencia de malnutrición la herramienta de priorización nutricional del *Royal Free Hospital* (RFH-NPT) se ha validado para el diagnóstico de malnutrición, clasificando los pacientes en riesgo bajo, moderado o alto.⁴⁶⁻⁴⁸

Abordaje de descompensación hepática

Es posible que los agentes utilizados para el abordaje de la encefalopatía hepática puedan tener un papel en la prevención y el tratamiento de la sarcopenia. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que evalúe el beneficio respecto a contracción o masa musculares.⁴⁹

El manejo de retención hídrica y ascitis debe ser optimizado; esto puede condicionar saciedad temprana, limitar la capacidad física y comprometer la movilidad. El uso de diuréticos de asa en pacientes con cirrosis se ha asociado con pérdida de masa muscular; sin embargo, la evidencia es escasa al respecto. Incluso la paracentesis terapéutica ha demostrado mejorar la hiporexia, la saciedad y la ingesta calórica en estos pacientes.⁵⁰

Actualmente no existe evidencia que apoye el uso de *shunt* transyugular intrahepático portosistémico en el paciente con sarcopenia e hipertensión portal; sin embargo, los pacientes con ascitis refractaria o hemorragia variceal podrían mostrar beneficios agregados. El trasplante hepático podría ofrecer beneficios indirectos para mejorar la fragilidad y la sarcopenia en los receptores; sin embargo, esta condición no puede incrementar puntos en la priorización de asignación de órganos por el momento.⁹

Abordaje nutricional

Calcular el gasto energético basal (GEB) es un aspecto fundamental en la evaluación nutricional. La calorimetría indirecta es el método estándar de oro para su

determinación; sin embargo, no tiene amplia disponibilidad. Alternativamente, las ecuaciones predictivas (Harris–Benedict) pueden ser utilizadas con variabilidad interindividual.⁵¹

La restricción de sodio a 2 g al día puede impactar negativamente en el sabor de los alimentos y la adherencia al tratamiento. Se debería considerar disminuir la restricción en pacientes que no cumplan con objetivos nutricionales por este motivo. Actualmente se ha demostrado que una ingesta proteica de 1.2 a 1.5 g/kg/día para adultos con cirrosis es seguro, no impacta negativamente en la encefalopatía hepática y limita la pérdida de proteínas. Actualmente no es posible generalizar una indicación para limitar la ingesta de proteínas de origen animal, debido a la falta de información. No obstante, se recomienda consumir proteínas de diversas fuentes como lácteos y vegetales.⁹ Asimismo, debido a que los BCAA se encuentran naturalmente presentes en alimentos con alto contenido proteico, no se recomienda la suplementación con BCAA a largo plazo más allá de la ingesta diaria recomendada de proteínas.

No existe evidencia suficiente para apoyar el uso generalizado de B–hidroxi metilbutirato acetil–L–carnitina en este contexto; sin embargo, el uso de L–ornitina L–aspartato podría tener efectos benéficos en la incorporación de aminoácidos y la prevención de encefalopatía hepática en pacientes seleccionados.⁵²

En pacientes con baja ingesta por vía oral o trastornos de la deglución la nutrición enteral vía gastrostomía percutánea ha demostrado alto riesgo de complicaciones infecciosas y mayor mortalidad, en comparación con la colocación de sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Sin embargo, en la segunda existe riesgo incrementado de resangrado de 10 a 33% en pacientes con hemorragia variceal previa.^{53,54}

La pérdida de peso de 5 a 10% en pacientes con cirrosis y obesidad se ha asociado con reducción en la progresión de la enfermedad e hipertensión portal. Sin embargo, su efecto en los parámetros nutricionales, contracción o masa musculares no está bien estudiado. En caso de ser necesario, se recomienda asegurar una ingesta proteica adecuada (de 1.2 a 1.5 g/kg/día en combinación con un programa de ejercicios).⁵⁵

En el contexto de pacientes hospitalizados es fundamental realizar una evaluación nutricional inicial y anticipar la necesidad de nutrición enteral por sonda en pacientes con riesgo de malnutrición dentro de las primeras 48 a 72 h de ingreso. En pacientes en estado crítico generalmente se recomienda incrementar la ingesta proteica de 1.2 a 2.0 g/kg/día. Se ha demostrado que la ingesta ≥ 22 kcal/kg/día reduce la mortalidad a 67% en comparación con ingesta < 22 kcal/kg/día.⁹

Intervenciones relacionadas con actividad física

Existen tres principales principios al considerar intervenciones físicas en pacientes con cirrosis:

1. Evaluación de fragilidad y sarcopenia con herramientas estandarizadas (cuadros 23–1 y 23–2).
2. Combinación de ejercicio aeróbico y resistencia de acuerdo con intensidad, tiempo y frecuencia.

De esta manera, el ejercicio aeróbico impactará en la capacidad muscular y cardiopulmonar, mientras que el ejercicio anaeróbico promueve fuerza y masa muscular.⁵⁶ La suplementación anabólica con testosterona ha demostrado incrementar la masa muscular, disminución de la masa grasa y mejorar el metabolismo de glucosa.⁵⁷ Sin embargo, en pacientes con cirrosis se asocia con aumento del riesgo de CHC y trombosis, por lo cual su uso debe ser individualizado.

REFERENCIAS

1. **Tapper EB, Zhao L, Nikirk S et al.:** Incidence and bedside predictors of the first episode of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:2017–2025.
2. **Lai JC, Dodge JL, McCulloch CE et al.:** Frailty and the burden of concurrent and incident disability in patients with cirrhosis: a prospective cohort study. *Hepatol Commun* 2020;4:126–133.
3. **Lai JC, Rahimi RS, Verna EC et al.:** Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study. *Gastroenterology* 2019;156:1675–1682.
4. **Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y:** Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol* 2018;69:818–825.
5. **Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA et al.:** Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:584–590.
6. **Lai JC, Segev DL, McCulloch CE et al.:** Frailty after liver transplantation. *Am J Transplant* 2018;18:1986–1994.
7. **Mazurak VC, Tandon P, Montano LAJ:** Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl* 2017;23:1451–1464.
8. **Carey EJ, Lai JC, Wang CW et al.:** A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017;23:625–633.
9. **Cruz JAJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O et al.:** Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31.
10. **Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C et al.:** A North American expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation. *Hepatology* 2019;70:1816–1829.
11. **Ruiz MA, Xie JJ, Román CBM et al.:** Phase angle from bioelectrical impedance for the assessment of sarcopenia in cirrhosis with or without ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
12. **Álvares da Silva MR, Reverbel da Silveira T:** Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113–117.
13. **Lai JC, Feng S, Terrault NA et al.:** Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14:1870–1879.

14. **Lai JC, Tandon P, Bernal W et al.:** Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74(3):1611–1644.
15. **Eslamparast T, Montano LAJ, Raman M et al.:** Sarcopenic obesity in cirrhosis—the confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018;38:1706–1717.
16. **Kashiwagi K, Takayama M, Fukuhara K et al.:** A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with sarcopenic obesity. *Clin Nutr ESPEN* 2020;38:86–93.
17. **Wu J, Meng QH:** Current understanding of the metabolism of micronutrients in chronic alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2020;26:4567–4578.
18. **Sanvisens A, Zuluaga P, Pineda M et al.:** Folate deficiency in patients seeking treatment of alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:417–422.
19. **Lewis MJ:** Alcoholism and nutrition: a review of vitamin supplementation and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020;23:138–144.
20. **Phillips JR, Angulo P, Petterson T et al.:** Soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2745–2750.
21. **Riggio O, Merli M, Capocaccia L et al.:** Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:785–789.
22. **Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H et al.:** Serum zinc level is associated with frailty in chronic liver diseases. *J Clin Med* 2020;9:1570.
23. **Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K et al.:** Serum zinc concentration and sarcopenia: a close linkage in chronic liver diseases. *J Clin Med* 2019;8:336.
24. **Maillette de Buy WL, Beuers U:** Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis* 2010;42:409–418.
25. **Bunchorntavakul C, Reddy KR:** Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:64–77.
26. **Yamato M, Muto Y, Yoshida T et al.:** Clearance rate of plasma branched-chain amino acids correlates significantly with blood ammonia level in patients with liver cirrhosis. *Int Hepatol Commun* 1995;3:91–96.
27. **Shalimar Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B et al.:** Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019;70:982–994.
28. **Welch N, Dasarathy J, Runkana A et al.:** Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: impact of aetiology of liver disease. *Liver Int* 2020;40:1178–1188.
29. **Arroyo V, García MR, Salvatella X:** Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:396–407.
30. **Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P et al.:** A North American expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation. *Hepatology* 2019;70:1816–1829.
31. **Ebadi M, Wang CW, Lai JC et al.:** Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:1053–1062.
32. **Nishikawa H, Nishiguchi S:** Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Intern Med* 2016;55:855–856.
33. **Pirlich M, Schutz T, Spachos T et al.:** Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000;32:1208–1215.
34. **Viertel M, Bock C, Reich M et al.:** Performance of CT-based low skeletal muscle index, low mean muscle attenuation, and bioelectric impedance derived low phase angle in the detection of an increased risk of nutrition-related mortality. *Clin Nutr* 2019;38:2375–2380.

35. **Bellafronte NT, Diani LM, Vega Piris L et al.:** Comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance for body composition measurements in adults with chronic kidney disease: a cross-sectional, longitudinal, multitreatment analysis. *Nutrition* 2021;82:111059.
36. **Tandon P, Ney M, Irwin I et al.:** Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209–1216.
37. **Montano LAJ, Meza JJ, Prado CMM et al.:** Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166.
38. **Van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF et al.:** Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography-assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:2277–2292.
39. **Giusto M, Lattanzi B, Albanese C et al.:** Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:328–334.
40. **Hara N, Iwasa M, Sugimoto R et al.:** Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Intern Med* 2016;55:863–870.
41. **Tapper EB, Baki J, Parikh ND et al.:** Frailty, psychoactive medications, and cognitive dysfunction are associated with poor patient-reported outcomes in cirrhosis. *Hepatology* 2019;69:1676–1685.
42. **Lai JC, Dodge JL, McCulloch CE et al.:** Frailty and the burden of concurrent and incident disability in patients with cirrhosis: a prospective cohort study. *Hepatology* 2020;4:126–133.
43. **Derck JE, Thelen AE, Cron DC et al.:** Quality of life in liver transplant candidates: frailty is a better indicator than severity of liver disease. *Transplantation* 2015;99:340–344.
44. **Wang CW, Feng S, Covinsky KE et al.:** A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates. *Transplantation* 2016;100:1692–1698.
45. **Dunn MA, Josbeno DA, Tevar AD et al.:** Frailty as tested by gait speed is an independent risk factor for cirrhosis complications that require hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1768–1775.
46. **Wu Y, Zhu Y, Feng Y et al.:** Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *Br J Nutr* 2020;124:1293–1302.
47. **Georgiou A, Papatheodoridis GV, Alexopoulou A et al.:** Evaluation of the effectiveness of eight screening tools in detecting risk of malnutrition in cirrhotic patients: the KIRRHOS study. *Br J Nutr* 2019;122:1368–1376.
48. **Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J et al.:** The Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2015;61:1735–1743.
49. **Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S et al.:** Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2019;3:348–355.
50. **Makhlouf NA, Mahran ZG, Sadek SH et al.:** Six-minute walk test before and after large-volume paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites: a pilot study. *Arab J Gastroenterol* 2019;20:81–85.
51. **Eslamparast T, Vandermeer B, Raman M et al.:** Are predictive energy expenditure equations accurate in cirrhosis? *Nutrients* 2019;11:334.
52. **Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS et al.:** L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018:

CD012410.

53. **Al-Obaid LN, Bazarbashi AN, Cohen ME et al.:** Enteric tube placement in patients with esophageal varices: risks and predictors of postinsertion gastrointestinal bleeding. *JGH Open* 2020;4:256–259.
54. **Baltz JG, Argo CK, Al-Osaimi AMS et al.:** Mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with cirrhosis: a case series. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1072–1075.
55. **Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C et al.:** Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study. *Hepatology* 2017;65:1293–1305.
56. **Aamann L, Dam G, Borre M et al.:** Resistance training increases muscle strength and muscle size in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1179–1187.
57. **Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R et al.:** Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:906–913.

Malnutrición y abordaje en el paciente con cirrosis hepática

Sophía Eugenia Martínez Vázquez

FRECUENCIA DE LA MALNUTRICIÓN, LA SARCOPENIA Y LA FRAGILIDAD

En el mundo

A pesar de que existe una falta de consenso acerca de la definición de malnutrición en las personas con cirrosis hepática, se sabe que la propia enfermedad produce un estado catabólico que se refleja como desnutrición, sarcopenia o fragilidad, ya que tienden a sobreponerse.^{1,2} Se ha reportado una frecuencia de 5 a 92% de malnutrición; dependiendo del tipo de evaluación que se use³ y considerando la sobreposición, la frecuencia de malnutrición y la sarcopenia reconocida hasta el momento es de 23 a 60%.² Existen algunos consensos para llegar a un mejor diagnóstico de malnutrición, sarcopenia y fragilidad, los cuales se revisarán en el apartado correspondiente.

En México

La prevalencia descrita en México es también variable de acuerdo con el método de evaluación empleado. En un estudio transversal de personas con cirrosis hepática alcohólica se detectaron frecuencias de 43.5% con la *Malnutrition Universal Screening Tool*, 45.2% con la *Royal Free Hospital Global Assessment* y 54.8%

con el *Nutritional Risk Screening 2002*. Con indicadores antropométricos, como el área muscular del brazo y el área grasa del brazo, las frecuencias por sexo fueron de 10% para las mujeres y de 31.3% para los hombres, y de 23.3% para las mujeres y 3.1% para los hombres, respectivamente.⁴ Un trabajo más reciente describió que al usar el ángulo de fase resultado de la impedancia bioeléctrica con un punto de corte de 4.9° se puede detectar un proceso caquéctico de forma más sensible y sobre todo que se relaciona con la posibilidad de encefalopatía hepática (cociente de riesgos 1.8; de 1.07 a 3.03)⁵ y con una mayor probabilidad de mortalidad (cociente de riesgos 2.15; de 1.18 a 3.92).⁶ Esto es un reflejo claro de la falta de criterios específicos para evaluar el estado nutricional en esta población.

DIAGNÓSTICO

Herramientas de tamizaje

Como se describió, para tener un mejor acercamiento a la descripción del estado nutricional se han empleado herramientas de tamizaje nutricional en las que se evalúan los cambios en el peso corporal, la ingestión de alimentos, la presencia de síntomas gastrointestinales, la repercusión en su funcionalidad y autonomía, los cambios visibles en las reservas musculares y la grasa del cuerpo, así como en la fuga de líquidos al tercer espacio. En el cuadro 24–1 se describen las herramientas de tamizaje que se han usado para evaluar el estado de nutrición de los pacientes con cirrosis hepática en diversos estudios y en el ámbito clínico. Sin embargo, la del *Royal Free Hospital–Global Assessment (RFH–GA)* es la que ha mostrado mayor capacidad para identificar la desnutrición en los pacientes con cirrosis hepática.⁷ En la figura 24–1 se puede observar el algoritmo de aplicación de dicha herramienta.

Es preciso hacer una anotación acerca del uso de las herramientas de cribado, ya que pudieran servir para realizar una evaluación más detallada, como lo sugiere la *European Association for the Study of the Liver*, así que con una puntuación por arriba de 1 en cualquiera de las herramientas descritas se sugiere emplear la RFH–GA, descrita en la figura 24–1, acompañada de una evaluación dietética detallada.³ Con la puntuación al final se puede establecer la temporalidad para vigilar el estado de nutrición, lo que permite instaurar un plan de atención nutricional a partir de la obtención de una evaluación detallada, como se describe en el siguiente apartado.

Diagnóstico tipo PES

El diagnóstico tipo PES es una sugerencia fuerte que hace la *Academy of Nutrition and Dietetics* de EUA para establecer un lenguaje común entre los especialis-

Cuadro 24–1. Dimensiones de las herramientas de tamizaje que se han usado en la evaluación del estado nutricional del paciente con cirrosis

Nombre de la herramienta	Descripción	Componentes
Valoración global subjetiva	Regla de oro para el tamizaje de la evaluación del estado nutricional Puede ser inexacta, debido a la presencia de edema y ascitis	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio de peso • Consumo dietético habitual • Síntomas gastrointestinales • Capacidad funcional • Estrés metabólico
<i>Controlling Nutrition Status</i>	Puede ser utilizado como un buen marcador de las reservas hepáticas, lo cual ha sido estudiado en los pacientes con virus de la hepatitis C Los parámetros utilizados son representativos de la síntesis de proteína, la deficiencia calórica y el sistema inmunitario Utiliza marcadores más objetivos, facilitando la evaluación del estado nutricional	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de albúmina sérica • Niveles de colesterol total • Conteo de linfocitos totales
<i>Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool</i>	Es el tamizaje que mayor validez alcanza, debido a que es sensible a cambios agudos en el espectro de la cirrosis hepática independientemente de su origen. Toma alrededor de 3 min aplicarlo y no se requiere entrenamiento especializado	<ul style="list-style-type: none"> • Vía de alimentación • Sobrecarga hídrica • Cambio en el consumo de alimentos • Cambios en el peso corporal • Pérdida de peso y de grasa corporal • Comorbilidades o complicaciones

tas de la nutrición, cuyas siglas contienen los elementos suficientes para establecer el plan de atención nutricional. Así, la P significa “problema”, que es la identificación del asunto a resolver, lo que el profesional ha detectado como indicador de cambio; la E significa “etiología”, y es la médula del diagnóstico, es el área de oportunidad para hacer cambios que se reflejen en el problema y deje de serlo; y la S significa “signos y síntomas”, los cuales sustentan los puntos previos.⁸ En el cuadro 24–2 se muestran los principales factores ordenados por problemas, etiologías y sustento relacionados con el proceso de malnutrición y desnutrición en este grupo de personas. Una vez que se conocen estos factores es necesario evaluar:

1. El estado de nutrición.
2. La sarcopenia.
3. La fragilidad.

El primero se puede obtener a partir de los factores enlistados en el cuadro 24–2, pero hay que agregar las evaluaciones de reserva y de funcionamiento muscular

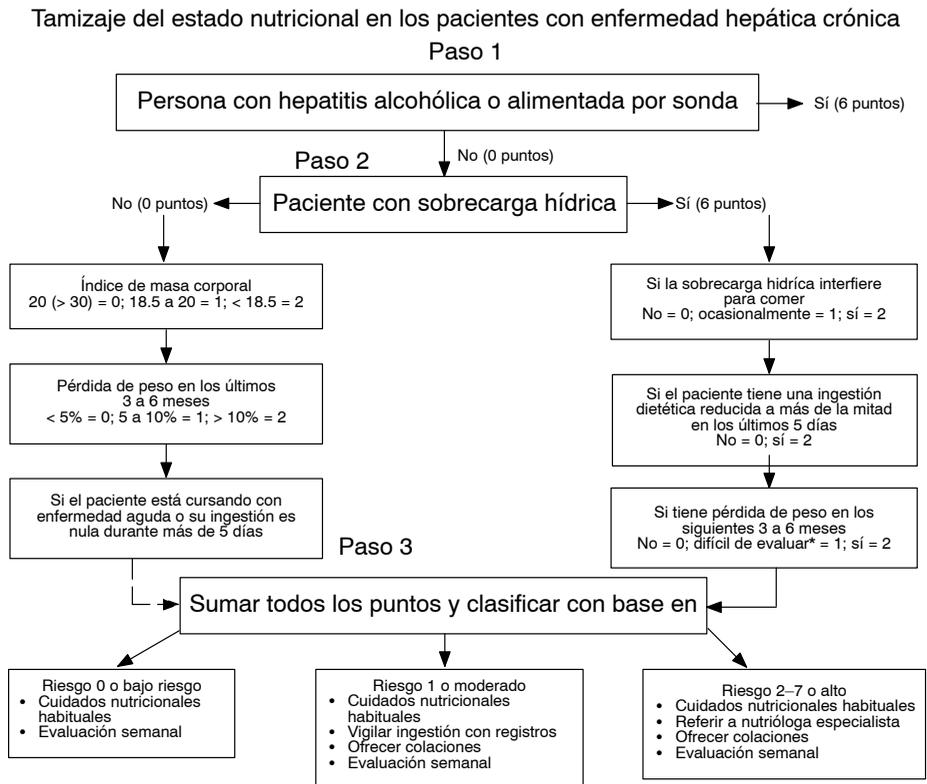


Figura 24–1. Algoritmo de aplicación del *Royal Free Hospital Global Assessment* para el tamizaje. Adaptado de las referencias 3 y 7.

para poder obtener la evaluación de los otros dos aspectos, en el entendido de que la sarcopenia se define como la pérdida de masa muscular y la fragilidad como la disminución de la función física. Todavía no hay un consenso acerca de las formas de diagnóstico en este grupo,¹ lo cual no significa que no se deban realizar la dinamometría o las pruebas de movilidad, como las repeticiones de parado-sentado o el tiempo de marcha de una distancia determinada. Lo que se ha vuelto crucial es la evaluación de la sarcopenia y de la fragilidad en este grupo de pacientes, debido a la cercanía entre ellos y a la repercusión que puedan tener en el curso de la enfermedad, la cual parece ser mayor en la calidad de vida secundaria a la falta de independencia.² En cuanto a la calidad de vida, es necesario reconocer que los cuidadores informales constituyen una población blanco, debido a que, si ellos se encuentran bien, sus pacientes también lo estarán,^{10,11} por lo que se sugiere evaluarlos eventualmente y crear grupos de apoyo. Para cerrar este párrafo, se proporciona un ejemplo de diagnóstico tipo PES, en el que el problema es in-

Cuadro 24–2. Factores relacionados con procesos del estado nutricional alterado en la cirrosis hepática

Problema	Etiología	Sustento
Disminución en la ingestión energética y proteica	Ascitis (compresión y restricción del estómago) Restricción de sodio Pérdida del apetito (grelina aumentada) Deficiencia de nutrimentos (zinc) Ayunos involuntarios por estudios y procedimientos médicos	Registro de alimentos con consumo < 1 000 kcal/día Alteración de los sabores, con la consecuente disminución del sentido del gusto
Malabsorción	Disbiosis Mala digestión de grasas Persistencia del consumo de alcohol	Diarrea Esteatorrea Deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D) e hidrosolubles (C, B ₁ , B ₂ , B ₆ , ácido fólico) Deficiencia de minerales y elementos traza (zinc, selenio, magnesio)
Hipermetabolismo*	Metabolismo alterado de nutrimentos Estado inflamatorio (aumento de IL–1, IL–6, TGF)	Alteraciones hormonales (niveles elevados de grelina, leptina, insulina; bajos de testosterona en hombres) Pérdida de masa corporal muscular Pérdida de masa corporal grasa

* Se sabe que entre 15 y 30% de las personas con cirrosis lo presentan y que implica más de 20% del gasto energético basal. IL: interleucinas; TGF: factor de crecimiento transformante. Recopilado de las referencias 1, 3, 7 y 9.

gestión proteica disminuida, la etiología es alteración del gusto por probable deficiencia de zinc y el sustento es sabor metálico o simple al consumir carnes rojas o blancas de acuerdo con el registro de alimentos.

TRATAMIENTO

Energía

Aunque existen pocos estudios que han evaluado el gasto energético en esta enfermedad, se ha propuesto que la cantidad de energía que debiera proporcionar un plan de atención nutricional es de alrededor de 35 kcal/kg de peso corporal, sobre todo considerando el peso ideal o peso seco, es decir, sin la presencia de edema o ascitis. No existe hasta el momento una fórmula válida para estimar el peso seco en esta población, por lo que se sugiere usar la estimación del peso ideal incluso con ligero sobrepeso.

Cuadro 24–3. Requerimientos nutricionales a cubrir en un plan nutricional para personas con cirrosis hepática

Nutrimientos	Requerimientos	Consideraciones
Energía	De 30 a 40 kcal/ kg de peso corporal	El ajuste de energía se hace con base en el estado nutricional y la presencia de encefalopatía hepática. Se sugieren modificaciones hacia arriba cuando se presentan estas dos condiciones
Proteínas	De 1.2 a 1.5 g/kg de peso corporal	Preferentemente usar el peso corporal ideal para evitar la sobrecarga proteica por sobreestimación en presencia de edema o ascitis
Grasas	De 25 a 35% de los requerimientos totales	Aunque no existe una recomendación específica, es mejor mantener el rango de aporte en lo sugerido para la población adulta general
Hidratos de carbono	De 50 a 55% de los requerimientos totales	No existe una recomendación específica del tipo de hidratos de carbono que se deben usar, pero se sugiere que los añadidos no rebasen 10% de los requerimientos de energía y que se usen en mayor porcentaje los complejos
Fibra	De 25 a 45 g/día	La fibra tanto soluble como no soluble se sugiere dentro del cálculo de hidratos de carbono. Sólo en casos específicos se debe usar en forma de suplemento y de manera rutinaria si no se cubren los requerimientos
Sodio	De 1 000 a 2 400 mg/día	No existe una razón significativa para eliminar el sodio de la dieta. La restricción se debe hacer como en la población general para alcanzar un consumo máximo de 2 400 mg (5 g de sal al día)
Líquidos	1 mL/kcal	Se debe desalentar la restricción de menos de 750 mL al día, ya que no ha mostrado ser útil en el manejo de líquidos en los pacientes con extravasación
Colaciones	De 2 a 3 colaciones por día Colaciones nocturnas Suplementos nutricionales completos	Se pueden usar de acuerdo con el objetivo de atención nutricional que se plantee en cada caso, p. ej., desnutrición, sarcopenia, fragilidad, obesidad sarcopénica, deficiencia específica de nutrientes, etc.

Tomado de referencia 1.

Proteínas

Las investigaciones recientes sugieren que la cantidad de proteína que debiera calcularse para las personas con cirrosis hepática se debe conservar en la mayor medida dentro de los requerimientos normales. Esto tendrá que ver con el estadio de la enfermedad y con la presentación de complicaciones, entre las cuales se encuentra la encefalopatía hepática (EH), que es el indicador clínico que sugiere fuertemente la modificación en el cálculo; sin embargo, no existen elementos

hasta ahora que indiquen que se tenga que restringir la proteína de la dieta. El uso de aminoácidos de cadena ramificada a razón de 0.25 g/kg de peso/día ha tenido resultados consistentes en diversas investigaciones acerca de su efecto en la encefalopatía hepática aunque no en el estado nutricional, por lo que se sugiere su uso solamente en esas condiciones.^{1,3,7} En el cuadro 24–3 se resumen los requerimientos nutricionales que deben ser cubiertos en estos pacientes.

Ejercicio

Se ha convertido en parte de las estrategias más importantes no sólo por los beneficios conocidos sobre el desempeño físico, sino también porque se ha encontrado una fuerte asociación con la disminución de masa muscular así como con la recuperación de ésta en situaciones agudas en las que se ha sacrificado. La evidencia señala que la práctica cotidiana y constante de cualquier tipo de ejercicio sistemático es coyuntural en el tratamiento de la cirrosis, y hasta el momento la recomendación es que sea del tipo que cada persona decida mientras no aumente la probabilidad de sangrado por presión de la cavidad abdominal.^{1,7}

MEDIDAS NUTRICIONALES ASOCIADAS AL PRONÓSTICO

El sentido de evaluar, determinar y resolver el estado nutricional se ha enfocado en la modificación del pronóstico de la enfermedad. En efecto, las alteraciones del estado nutricional repercuten en la mortalidad de este grupo de pacientes, por lo que se requiere:

1. Evitar la pérdida de masa muscular con la consecuente sarcopenia.
2. Evitar la pérdida de masa ósea.
3. Lograr la estabilización del peso corporal.
4. Promover la ganancia de masa muscular.
5. Aumentar la disponibilidad de los aminoácidos de cadena ramificada a través de la dieta.
6. Prevenir la fragilidad.

Todos estos puntos en conjunto tienen un impacto en la calidad de vida y, por ende, en el pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Es necesario evaluar y prevenir de manera constante, sistemática y cíclica las actividades en las que la nutrición debe enfocar sus esfuerzos en los pacientes con

cirrosis hepática. El cuidado del estado de nutrición es inacabable e incluye nuevas metas cada vez, a la par de que se confirman nuevos postulados en el tratamiento de esta devastadora enfermedad.

REFERENCIAS

1. **Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U et al.:** Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74(3):1611–1644.
2. **Bunchorntavakul C, Reddy KR:** Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(1):64–77.
3. **Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V:** Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients* 2021;13(2):540.
4. **Landa GHV, Ma del PMG, León OC, Gutiérrez RG, Higuera de MF et al.:** Evaluación del estado nutricional de pacientes con cirrosis hepática. *Nutr Hosp* 2012;6:2006–2014.
5. **Ruiz MA, Macías RRU, Ampuero J, Cubero FJ, Chi CL et al.:** Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016;22(45):10064.
6. **Ruiz MA, Macías RRU, Duarte RA, Ríos TSL, Espinosa CÁ et al.:** Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2015;47(4):309–314.
7. **Merli M, Berzigotti A, Zelber SS, Dasarathy S, Montagnese S et al.:** EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70(1):172–193.
8. Academy of Nutrition and Dietetics: *International dietetics and nutrition terminology (IDNT) reference manual. Standardized language for the nutrition care process.* Chicago, Academy of Nutrition and Dietetics, 2013.
9. **Moctezuma VC, García JI, Soto SR, Hernández CJ, Torre A:** Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013;29(11–12):1279–1285.
10. **Fabrellas N, Moreira R, Carol M, Cervera M, de Prada G et al.:** Psychological burden of hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11(4):e00159.
11. **Sanches S, Martins R, Pipek LZ, de Mesquita GHA, Nii F et al.:** The impact of stressors and overload on informal caregivers of patients with cirrhosis: the first use of the Burden Scale for Family Caregivers in Brazil. *J Health Psychol* 2020;27(2).

Enfermedad metabólica ósea en la cirrosis hepática

Romelia Barba Bernal, Leandro Sierra, Daniela Goyes, Bryan Ferrigno, Vilas Patwardhan, Alan Bonder

RESUMEN

El término “osteodistrofia hepática” es usado para referirse a todas las complicaciones del metabolismo óseo que pueden afectar a los pacientes con enfermedad hepática crónica. Esto incluye osteoporosis, que resulta en incremento del riesgo de fracturas y, por ende, disminución de la calidad de vida. Se considera que la prevalencia de osteoporosis en los pacientes con enfermedad hepática crónica va de 10 a 40%. El tamizaje oportuno de la osteoporosis es clave en el manejo de la cirrosis. Por ello se recomienda realizar una densitometría ósea al hacer diagnóstico de cirrosis y luego entre dos y tres años. Entre las opciones terapéuticas aprobadas por la *Food and Drug Administration* para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se incluyen los bifosfonatos, la calcitonina, los estrógenos (estrógeno y terapia de reemplazo hormonal), el raloxifeno, el bazedoxifeno, la teriparatida y el denosumab.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis como la densidad mineral ósea < 2.5 desviaciones estándar de la media en la columna vertebral o el fémur proximal. Con frecuencia los pacientes con enfermedad hepática crónica padecen osteoporosis, que resulta en un incremento del riesgo de fracturas y, por ende, en disminución de la calidad de vida.¹ El término “osteodistrofia hepá-

tica” es usado para referirse a todas las complicaciones del metabolismo óseo que pueden afectar a los pacientes con enfermedad hepática crónica. Esto incluye osteomalacia o disminución de la mineralización ósea, y osteoporosis o reducción de la masa ósea.² Anteriormente se consideraba que la osteomalacia era común en los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) debido a la malabsorción de vitamina D. Sin embargo, los estudios recientes han demostrado que la osteomalacia resulta poco frecuente en los pacientes con CBP y enfermedad hepática crónica en general.³

La prevalencia de osteoporosis en los pacientes con enfermedad hepática crónica varía dependiendo de la etiología y el grado de enfermedad. Sin embargo, se considera que la prevalencia va de 10 a 40%, que es mucho más alta que en la población en general. Por otro lado, la prevalencia de fracturas varía de 6 a 16%.²

En los pacientes con enfermedad hepática crónica y osteoporosis la mortalidad quirúrgica llega a ser de cerca de 60% en los que son sometidos a artroplastia de cadera.⁴ Esto es sólo un ejemplo de por qué los pacientes que padecen enfermedad hepática crónica se beneficiarían de un diagnóstico y un tratamiento oportunos. En esta guía se describen la fisiopatología, el manejo y el tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática crónica y osteoporosis concomitante.

FISIOPATOLOGÍA

El estudio de la patogénesis de la osteoporosis en los pacientes que padecen enfermedad hepática crónica se ha enfocado principalmente en los pacientes con diagnóstico de CBP.^{5,6} Sin embargo, muchos mecanismos se superponen independientemente de la enfermedad de base. En general los estudios sugieren que existe una disminución de la síntesis ósea y un incremento de la reabsorción ósea.^{7,8} Algunos mecanismos moleculares asociados a la reabsorción ósea incluyen el sistema osteoprotegerina, el receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL, por sus siglas en inglés), el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), además de la disminución de la producción de testosterona.^{2,9}

A través de su receptor RANK, RANKL activa la formación de osteoclastos y la osteoprotegerina los inhibe, con lo cual inhibe la reabsorción ósea, previniendo así la cascada RANK-RANKL.¹⁰ El RANKL es una proteína transmembrana tipo II con un dominio extracelular en la terminal carboxilo. Este dominio extracelular es liberado por metaloproteinasas al ambiente extracelular como RANKL soluble. Tanto el RANKL soluble como el que está unido a la membrana tienen la capacidad de activar a RANK.¹⁰ Los estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen altos niveles de RANKL soluble, lo que

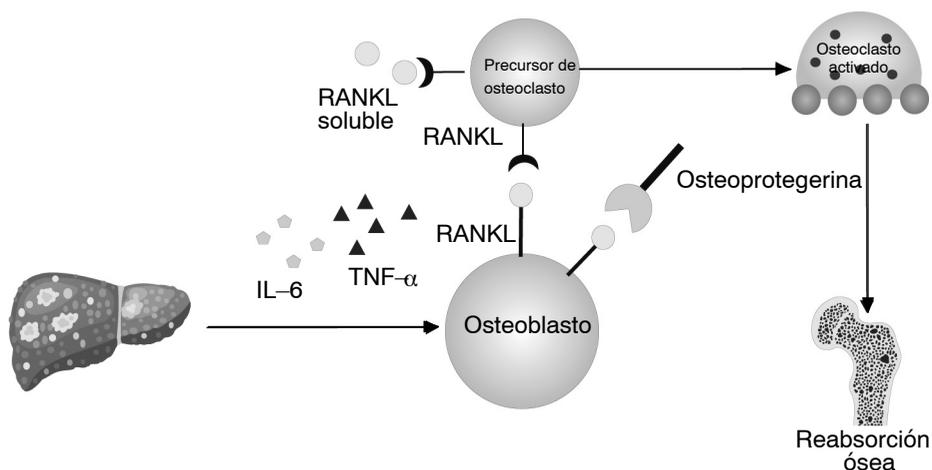


Figura 25-1. Mecanismo de la osteoporosis en la enfermedad hepática crónica. IL—interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

incrementaría la reabsorción ósea.¹¹ Por otro lado, en los estados de inflamación crónica existe un aumento de las citocinas proinflamatorias, que puede afectar el remodelamiento óseo. Por ejemplo, la producción de IL-6 aumenta en respuesta al daño hepático para estimular su regeneración.¹² La IL-6 promueve directa e indirectamente la función osteoclástica a través de la estimulación de la producción de RANKL por parte de los osteoblastos.¹³ Por otro lado, el TNF- α estimula la expresión de RANKL en los osteoblastos, promoviendo la diferenciación y la actividad de los osteoclastos.¹⁴ Los estados de inflamación sistémica, como en la hepatitis viral y la esteatohepatitis no alcohólica, se caracterizan por niveles elevados de TNF- α ^{15,16} (figura 25-1).

Otras circunstancias que inhiben la osteoclastogénesis en los pacientes con cirrosis incluyen la disminución de la producción de factor de crecimiento insulínico tipo 1, de vitamina K y de fibronectina, así como los niveles elevados de bilirrubina.^{17,18} Los pacientes con enfermedades colestásicas pueden desarrollar deficiencias de calcio y vitamina D, lo cual que conlleva a hiperparatiroidismo secundario, con el consecuente incremento de la reabsorción ósea. Esto resulta controversial, ya que varios estudios han demostrado que no todos los pacientes que padecen CBP tienen deficiencia de calcio o vitamina D.^{19,20}

DIAGNÓSTICO Y CONTROL

El tamizaje y el diagnóstico oportuno de osteoporosis son la clave del manejo de

la cirrosis. Se propone que la medición de la masa ósea es la mejor estrategia para evaluar la consistencia del hueso.²¹ Por ello se recomienda realizar una densitometría ósea al hacer el diagnóstico de cirrosis; sin embargo, un resultado negativo no es suficiente para descartar la presencia de osteoporosis.²¹ Por ello en dos o tres años es necesario repetir la densitometría ósea en los pacientes cuyos resultados iniciales estuvieron dentro de límites normales para excluir así una pérdida ósea relevante. En los pacientes con inmunosupresión o dosis altas de corticosteroides es recomendable manejar un intervalo corto de aproximadamente un año.²²

La frecuencia de los intervalos posteriores a la evaluación inicial depende de la progresión de la enfermedad subyacente o de la presencia de diferentes factores de riesgo (p. ej., uso de glucocorticoides, estado posmenopáusico, antecedentes de fractura por traumatismo leve y edad avanzada), ya que podrían ser más espaciadas en los pacientes sin factores de riesgo adicionales.²³

La Organización Mundial de la Salud ha definido los criterios para evaluar el estado óseo. La densidad mineral ósea (DMO) se mide mediante el uso de una densitometría dual de rayos X, o DXA, de la cadera, la columna vertebral o el cuello femoral.²⁴

La DMO está definida por la puntuación T que resulta de la densitometría ósea, y se define como el número de desviaciones estándar por las que el resultado de la prueba supera (T resultaría positiva) o está por debajo (T resultaría negativa) respecto a una media calculada en los adultos jóvenes.²⁵ También genera una puntuación Z, la cual se expresa como la DMO esperada para la edad y el sexo del individuo.²⁵ La puntuación T puede medir el contenido mineral óseo en cualquier sitio del cuerpo, pero es normalmente utilizada en sitios centrales, como la columna lumbar y el fémur proximal; los sitios periféricos también pueden ser considerados en casos especiales.²⁶ Según las guías para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, una puntuación $T \leq 2.5$ equivale al diagnóstico de osteoporosis.²⁵

Es importante considerar que antes de realizar una densitometría ósea se lleve a cabo una radiografía vertebral lateral y un examen físico detallado, con el objetivo de buscar lesiones o fracturas en la columna dorsal y lumbar. La presencia de deformidades o traumas en la columna puede causar falta de precisión en la densitometría ósea, lo que resulta en una incorrecta interpretación.²¹ Es por eso que la sospecha de alteración en la capa cortical del hueso y las claras señales de colapso deben ser motivo para cambiar el área donde se realiza el mencionado examen diagnóstico.²¹ Al mismo tiempo, en los pacientes con ascitis existe una falta de precisión en el momento de medir la DMO, ya que se podría subestimar la medición, en especial en los que tienen volúmenes altos de líquido ascítico (> 4 L); los valores son hasta 7% mayores que el valor inicial después de llevar a cabo una paracentesis. En estos casos se prefiere realizar el examen después del procedimiento.²⁷

Los estudios de gabinete y laboratorio también son importantes y deben formar parte del tamizaje y el seguimiento del paciente, incluyendo el calcio sérico, los valores de vitamina D, el fósforo, la osteocalcina y la hormona paratiroidea.²⁸ Se recomienda determinar los niveles séricos de 25-OH-vitamina D y su pronta suplementación si se detecta una deficiencia.²⁹

Como alternativas para el diagnóstico de osteoporosis en la cirrosis se ha propuesto que el aumento de los niveles de hormona paratiroidea y la disminución de la fuerza de presión manual se relacionan con una reducción de los valores de la puntuación T en la densitometría ósea.³⁰ A su vez, se han planteado puntos de corte para predecir la osteoporosis a partir de la fuerza de presión manual, como son 20.0 kg en el cuello femoral y 23.5 kg en la columna lumbar,³⁰ que pueden servir como alternativa para guiar la recomendación de la densitometría ósea en un paciente con cirrosis, mas no reemplaza a la densitometría como principal técnica de diagnóstico.

PREVENCIÓN

Las medidas generales para prevenir la pérdida ósea incluyen suspensión del alcoholismo y el tabaquismo, ejercicios regulares con pesas y fortalecimiento muscular, evaluación de los factores de riesgo de caídas, evitación de los fármacos que tengan un impacto negativo en el metabolismo óseo y una dieta equilibrada que asegure adecuados niveles de calcio y vitamina D.^{32,33}

La deficiencia de vitamina D es común en los pacientes con enfermedades hepáticas, con tasas de hasta 92%; hasta un tercio de estos pacientes sufren una deficiencia grave.³⁴ Debido al alto riesgo de déficit de vitamina D los pacientes con cirrosis hepática requieren asesoramiento nutricional además de suplementos de vitamina D y calcio.³⁵

En un ensayo clínico se administró calcitriol (0.5/mg dos veces al día) a 38 pacientes con cirrosis durante 12 meses, y se demostró que la suplementación era el único factor relacionado con el aumento de la DMO.³⁶ En los estudios de pacientes con CBP no se ha mostrado elevación de la DMO ni reducción del riesgo de fracturas.³⁷⁻³⁹ Sin embargo, considerando la inocuidad de estos medicamentos, que tienen un perfil de seguridad aceptable, y el riesgo incrementado de deficiencia de vitamina D en los pacientes con cirrosis, se recomienda la ingesta suplementaria de calcio elemental y vitamina D (calcitriol) a razón de 1 000 a 1 200 mg y de 400 a 800 UI, respectivamente.⁴⁰ Se puede considerar una dosis mayor en los pacientes cuya etiología sea la CBP, en quienes se recomienda la suplementación diaria con calcio y vitamina D en dosis de 1 500 mg y 1 000 UI, respectivamente.^{39,41}

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El próximo componente es el tratamiento de la osteoporosis. Las recomendaciones para el manejo de la osteoporosis en los pacientes con cirrosis hepática se basan en los ensayos clínicos de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, debido a que los estudios realizados en pacientes con enfermedad hepática crónica incluyen un número reducido de pacientes y muestran resultados inconclusos.^{23,24,42}

Se debe iniciar el tratamiento farmacológico en los pacientes con una calificación T \leq 2.5 a través de la absorciometría dual de rayos X, con antecedente de fractura de vértebra o de cadera, y aquellos con una calificación T entre -1.0 y -2.5 (osteopenia) con una posibilidad de fractura en 10 años de 3% o una probabilidad de fractura relacionada con la osteoporosis $> 20\%$, usando el modelo de riesgo absoluto FRAX (*Fracture Risk Algorithm*).^{43,44} Entre las opciones terapéuticas aprobadas por la *Food and Drug Administration* para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se incluyen los bifosfonatos, la calcitonina, los estrógenos (estrógeno y terapia hormonal de reemplazo), el raloxifeno, el bazedoxifeno, la teriparatida y el denosumab (cuadro 25–1).

Cuadro 25–1. Tratamiento de la osteoporosis en los pacientes con cirrosis

Tratamiento	Dosis recomendada	Efectos adversos
Bifosfonatos		
Alendronato ^{42,66}	70 mg VO/semana	Síntomas gastrointestinales
Risedronato ^{42,66}	35 mg VO/semana	Síntomas gastrointestinales
Ibandronato ^{42,66}	150 mg VO/mes	Artralgias, mialgias, cefalea, hipocalcemia, fibrilación auricular
Ácido zoledrónico ⁶⁶	5 mg IV/año	Síntomas gastrointestinales, calambres, mialgias
Agentes monoclonales		
Denosumab ⁶⁶	60 mg SC/seis meses	Síntomas gastrointestinales, erupción cutánea, infecciones, osteonecrosis mandibular
Moduladores selectivos del receptor de estrógenos		
Raloxifeno ^{66,67}	60 mg VO/día	Eventos tromboembólicos
Bazedoxifeno ⁶⁷	20 mg VO/día	Trombosis venosa profunda, vasodilatación, rubor
Análogo de la hormona paratiroidea		
Teriparatida ⁶⁶	20 μ g/día	Síntomas gastrointestinales, hipercalcemia

VO: vía oral; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son los medicamentos más utilizados para tratar la osteoporosis, y su uso podría ser el más apropiado para manejar poblaciones con cirrosis hepática y alto riesgo de fracturas.⁴⁵ Los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea, aumentan la DMO y reducen el riesgo de fracturas en las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis. La familia de los bifosfonatos incluye etidronato, alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato y ácido zoledrónico. La vía y la dosificación pueden incluir dosis semanal de agentes orales (alendronato o risedronato) o dosis mensual de bifosfonatos intravenosos (pamidronato o ibandronato).⁴⁰ La efectividad de los bifosfonatos en el paciente con cirrosis hepática es inconclusa debido a la escasez de estudios; gran parte de los estudios disponibles fueron realizados en pacientes con CBP.⁴⁶⁻⁴⁸

Los estudios acerca del uso del etidronato en pacientes con CBP no demostraron ser efectivos en la prevención del riesgo de fractura y la mejora de la DMO.^{48,49} En el caso del uso del alendronato se demostraron resultados prometedores. Con una dosis de 70 mg semanales se demostró eficacia en el aumento de la DMO y un mayor poder antirresortivo que el etidronato en pacientes con CPB; asimismo, se mostró una menor incidencia de efectos adversos.⁵⁰ Los ensayos clínicos que compararon el uso de alendronato semanal con el de ibandronato en dosis de 150 mg mensuales no mostraron diferencia significativa en los cambios en la DMO y la incidencia de fracturas; ambos mostraron una eficacia similar en la mejora de la DMO, pero hubo una mayor adherencia al tratamiento entre los pacientes del grupo de ibandronato mensual, en quienes no se registraron efectos adversos relacionados con la función hepática y el tracto gastrointestinal.⁵¹ Los estudios previos demostraron que los agentes orales o intravenosos pueden mejorar la DMO en los pacientes con cirrosis hepática después del trasplante hepático, pero carecen de datos concluyentes sobre los efectos en la prevención de fracturas después del trasplante.^{52,53}

Hasta que surjan datos más definitivos se recomienda el uso de bifosfonatos como tratamiento de primera línea en los pacientes con cirrosis hepática y osteoporosis.

Terapia hormonal de reemplazo

Según los estudios realizados en mujeres posmenopáusicas, el uso de estrógeno o terapia hormonal cumple un papel preventivo y terapéutico en el manejo de la osteoporosis.^{54,55} Los estudios de pacientes con enfermedad hepática crónica son escasos y la mayoría de los ensayos clínicos han sido realizados en pacientes con CBP, en quienes se demostró un incremento de la DMO, pero no una disminución

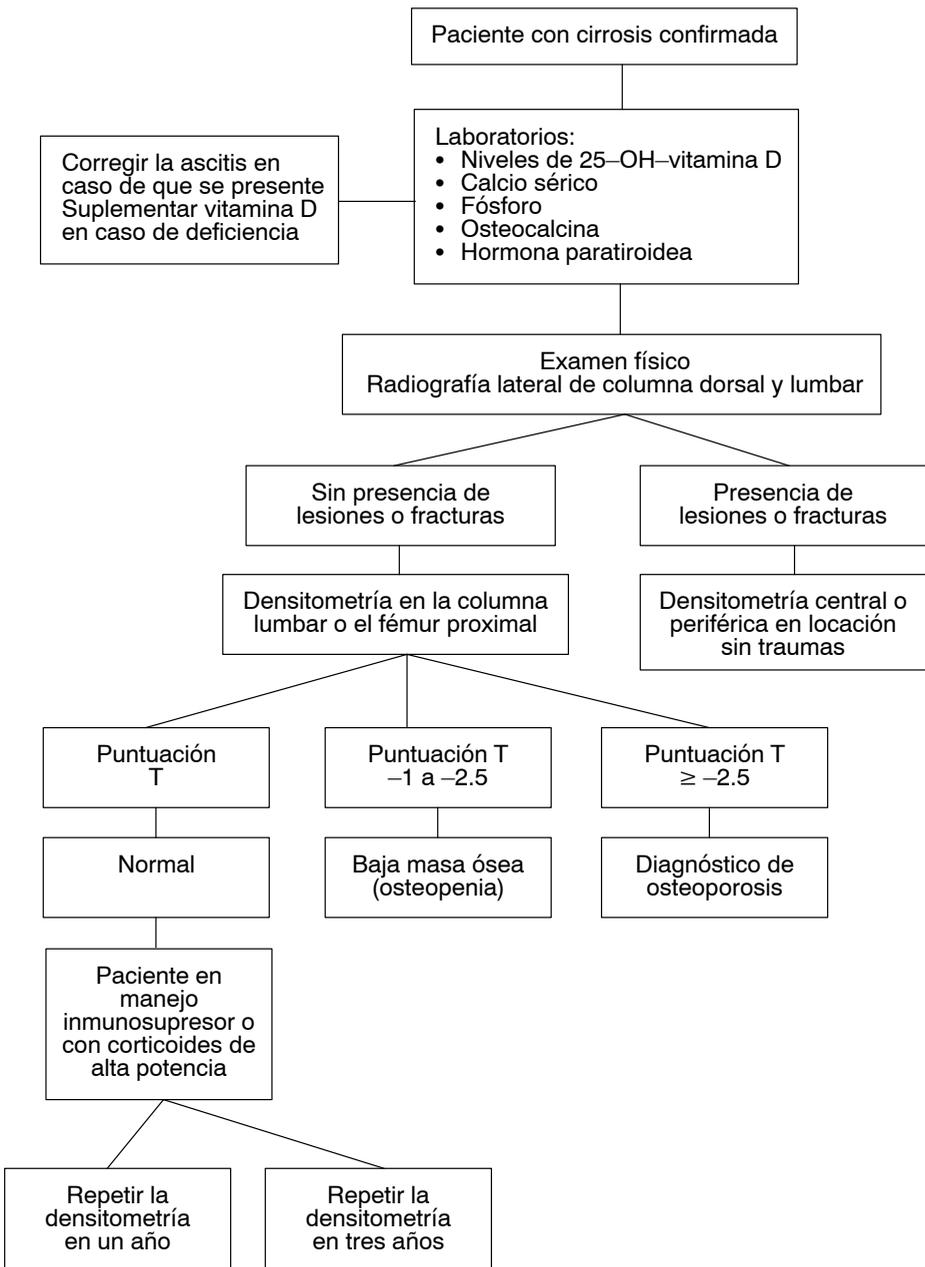


Figura 25–2. Algoritmo para el diagnóstico de osteoporosis en pacientes con cirrosis confirmada.^{21,25,31}

del riesgo de fracturas.^{56,58} La terapia hormonal de reemplazo está disponible en preparaciones orales y transdérmicas, e incluyen sólo estrógeno, sólo progesterona o la combinación de ambos. La dosis puede ser cíclica, secuencial o continua.³³

El uso de terapia hormonal para la prevención de la osteoporosis se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo, eventos cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y cáncer de mama; no se recomienda su uso en mujeres mayores de 60 años de edad o dentro de los 10 años siguientes a la menopausia.⁵⁹ En las pacientes con cirrosis hepática no se recomienda el uso de terapia hormonal de reemplazo para el manejo de la osteoporosis, salvo en las que tienen hipogonadismo primario, y debe ser considerada sólo después de evaluar cuidadosamente el uso de terapias no hormonales.^{44,59,60}

Terapias relacionadas con el tratamiento de la cirrosis

Los medicamentos dirigidos al tratamiento de la cirrosis y su papel en el manejo de la enfermedad metabólica ósea varían según la etiología de la enfermedad de base. En el caso de pacientes con CBP los ensayos clínicos relacionados con el ácido ursodesoxicólico o el ácido obeticólico no demostraron aumento de la DMO ni disminución del riesgo de fracturas.^{61,62} En los pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo el reemplazo hormonal con testosterona y las flebotomías demostraron un aumento de la DMO.⁶⁰ Independientemente de la DMO previa al trasplante hepático, los pacientes presentan una pérdida ósea acelerada durante los primeros seis meses después del procedimiento, pero a largo plazo el trasplante hepático podría contribuir al aumento de la DMO.⁶³⁻⁶⁵

CONCLUSIÓN

La suma de tratamientos en los pacientes con cirrosis asociados a su fisiopatología han causado que las enfermedades derivadas de la cirrosis sean cada vez más comunes, especialmente en los pacientes con factores de riesgo añadidos, como enfermedades colestásicas o consumo de alcohol. Es importante hacer uso de estrategias de detección temprana para identificar a tiempo a los pacientes que pueden ser sometidos a tratamiento o a los que deben someterse a pruebas específicas, reduciendo el gasto destinado para esta finalidad.

Luego de diagnosticar la osteoporosis en los pacientes con cirrosis es importante controlar sus factores de riesgo que resultan en la pérdida de masa ósea, como son el consumo de alcohol, el tabaquismo, la vida sedentaria y el uso de corticoides. Es importante medir los niveles de vitamina D y calcio a tiempo por-

que su suplementación puede aumentar la densidad mineral ósea en estos pacientes.

Los bifosfonatos son los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis; actúan disminuyendo la resorción ósea, aumentando la DMO y reduciendo el riesgo de fracturas. Sin embargo, su efectividad en los pacientes con cirrosis es aún inconclusa, debido a la escasez de estudios en este grupo.

Aún se estudia si la terapia hormonal de reemplazo puede aumentar los niveles de DMO en los pacientes con cirrosis; sin embargo, su uso se recomienda en los pacientes en los que se pueda balancear con los efectos adversos que su uso conlleva, por lo que no se recomienda en las mujeres mayores de 60 años de edad ni 10 años después de la menopausia. Por su parte, el trasplante hepático resulta en un aumento de la DMO pasados los seis meses del procedimiento, periodo en el cual existe una disminución de la DMO, que puede resultar en una aceleración de la osteoporosis. Se requieren más estudios para evaluar el efecto de las terapias y los medicamentos utilizados actualmente en el manejo de la osteoporosis en los pacientes con cirrosis.

REFERENCIAS

1. **Guañabens N, Parés A:** Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018;38(5):776–785.
2. **Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A:** Bone health in patients with liver diseases. *J Clin Densitom* 2020;23(2):212–222.
3. **Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS:** AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125(3):941–966.
4. **Cohen SM, Te HS, Levitsky J:** Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005;20(4):460–466.
5. **Trivedi HD, Danford CJ, Goyes D, Bonder A:** Osteoporosis in primary biliary cholangitis: Prevalence, impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol* 2020;13:17–24.
6. **Danford CJ, Ezaz G, Trivedi HD, Tapper EB, Bonder A:** The pharmacologic management of osteoporosis in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Densitometry* 2020;23(2):223–236.
7. **Yang YJ, Kim DJ:** An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):1–33.
8. **Paramvir SR, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD et al.:** Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10(5):648–653.
9. **Jeong HM, Kim DJ:** Bone diseases in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(17).
10. **Raggatt LJ, Partridge NC:** Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285(33):25103–25108.
11. **Alves L, Santos A, Romeiro FG:** *Diagnosis and management of cirrhosis-related osteoporosis*. 2016;2016.
12. **Norris CA, He M, Kang LI et al.:** Synthesis of IL-6 by hepatocytes is a normal response

- to common hepatic stimuli. *PLoS ONE* 2014;9(4):1–14.
13. **Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F:** IL–6 enhances osteocyte–mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity *in vitro*. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(4):1360–1369.
 14. **Zhao B, Grimes SN, Li S, Hu X, Ivashkiv LB:** TNF–induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP–J. *J Exp Med* 2012;209(2):319–334.
 15. **Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V:** Correlation of serum TNF– α levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol* 2007;127(6):954–960.
 16. **González CJL, Gallego RF, Fernández PR, Casado CF, Ruiz EE et al.:** Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4325–4330.
 17. **Gallego RFJ, González CJL, Muñoz TM, Mundi JL, Fernández PR et al.:** Bone mineral density, serum insulin–like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28(3):695–699.
 18. **Kawelke N, Bentmann A, Hackl N et al.:** Isoform of fibronectin mediates bone loss in patients with primary biliary cirrhosis by suppressing bone formation. *J Bone Miner Res* 2008;23(8):1278–1286.
 19. **Guañabens N, Parés A, Mariño L et al.:** Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85(10):1356–1362.
 20. **Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE:** Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. *Hepatology* 2002;36(4I):895–903.
 21. **Santos LAA, Romeiro FG:** Diagnosis and management of cirrhosis–related osteoporosis. *Biomed Res Int* 2016;2016:1423462.
 22. **Parés A, Guañabens N:** Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45(3):445–453.
 23. **Guañabens N, Parés A:** Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(6):411–420.
 24. Office of the Surgeon General (US): *Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General*. US Health and Human Services, 2004:437.
 25. **Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al.:** Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359–2381.
 26. **Lane NE:** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):S3–S11.
 27. **Guañabens N, Monegal A, Muxi A et al.:** Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density. *Osteoporos Int* 2012;23(4):1481–1487.
 28. **Guañabens N, Parés A:** Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(6–7):438–445.
 29. **Pudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al.:** Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe–recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319–327.
 30. **Santos LAA, Lima TB, Augusti L et al.:** Handgrip strength as a predictor of bone mineral density in outpatients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(1):229–234.
 31. **Handzlik Orlik G, Holecki M, Wilczynski K, Dulawa J:** Osteoporosis in liver disease:

- pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7(3):128–135.
32. **Guañabens N, Parés A:** Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35(6):411–420.
 33. **Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A:** Bone health in patients with liver diseases. *J Clin Densitometry* 2020;23(2):212–222.
 34. **Arteh J, Narra S, Nair S:** Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55(9):2624–2628.
 35. **Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C:** Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(11).
 36. **Shiomi S, Masaki K, Habu D et al.:** Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(6):547–552.
 37. **Crippin J:** Bone disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7(11):S27–S35.
 38. **Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C et al.:** Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(5):563–570.
 39. **Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A:** Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol* 2018;24(31):3513–3520.
 40. **Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M:** Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69(1):394–419.
 41. **Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW:** Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(12):689–699.
 42. **Guañabens N, Parés A:** Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018;38(5):776–785.
 43. **Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al.:** Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359–2381.
 44. **Collier JD:** Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(90001):i1–i19.
 45. **Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS:** AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125(3):941–966.
 46. **Sanderson J, Martyn St. James M, Stevens J et al.:** Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone* 2016;89:52–58.
 47. **Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C:** Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD009144.
 48. **Wolfhagen FHJ, van Buuren HR, den Ouden JW et al.:** Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26(2):325–330.
 49. **Guanabens N, Pares A, Monegal A et al.:** Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997;113(1):219–224.
 50. **Guañabens N:** Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2268–2274.
 51. **Guañabens N, Monegal A, Cerdá D et al.:** Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58(6):2070–2078.
 52. **Lan G-b, Xie X-b, Peng L-k, Liu L, Song L et al.:** Current status of research on osteopo-

- rosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015; 2015:1–10.
53. **Crippin J:** Bone disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7(11):S27–S35.
 54. **Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS et al.:** Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994;4(6): 341–348.
 55. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321–333.
 56. **Pereira SP, O’Donohue J, Moniz C et al.:** Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(5):563–570.
 57. **Olsson R, Mattsson LÅ, Obrant K, Mellström D:** Estrogen–progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 1999;19(3):188–192.
 58. **Menon K:** Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):889–892.
 59. **De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ et al.:** Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2013;74(4):391–392.
 60. **Diamond T, Stiel D, Posen S:** Effects of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis. *J Bone Miner Res* 2009;6(1):39–43.
 61. **Lindor K:** Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology* 1995;21(2):389–392.
 62. **Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al.:** A placebo–controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375(7):631–643.
 63. **Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al.:** Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(1):3–26.
 64. **Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE:** Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. *Hepatology* 2002; 36(4I):895–903.
 65. **Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K et al.:** Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(3):320–327.
 66. **Johnston CB, Dagar M:** Osteoporosis in older adults. *Med Clin N Am* 2020;104(5):873–884.
 67. **Itabashi A, Yoh K, Chines AA et al.:** Effects of bazedoxifene on bone mineral density, bone turnover, and safety in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26(3):519–529.

Coagulación en los pacientes con cirrosis. ¿Qué hay de nuevo?

Nicolás M. Intagliata

INTRODUCCIÓN A LA HEMOSTASIA EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

El paradigma de la hemostasia y la coagulación en los pacientes con cirrosis ha cambiado con los años.¹ En el pasado los pacientes con cirrosis eran considerados más propensos al sangrado y a la trombosis, pero este concepto ha sido refutado. Los pacientes con cirrosis tienen un sistema hemostático reequilibrado que mantiene una hemostasia adecuada, salvo que sea perturbado hacia la ocurrencia de sangrado o de trombosis. De hecho, las pruebas de coagulación tradicionales, tales como el recuento plaquetario y el índice normalizado internacional, no están relacionadas con un riesgo de sangrado en los pacientes con cirrosis. Por lo tanto, los lineamientos recientemente han buscado atender de manera precisa estos dogmas clínicos y proporcionarles a los clínicos una guía adecuada para el manejo de asuntos relacionados con el sangrado y la trombosis en los pacientes con cirrosis (cuadro 26–1).^{2–5} Aquí se discuten las situaciones clínicas comunes que se pueden presentar, con un enfoque particular en el sangrado relacionado con la hipertensión no portal, así como en la prevención y el tratamiento de la trombosis.

SANGRADO RELACIONADO CON LA HIPERTENSIÓN NO PORTAL EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Los puntos clave son los siguientes:

Cuadro 26–1. Lineamientos y guías recientes en relación con la hemostasia, el sangrado y la trombosis en los pacientes con enfermedad hepática

Sociedad	Título	Enlace
Baveno VII 2022	Baveno VII: renovando el consenso acerca de la hipertensión portal	https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02299-6/fulltext PMID: 35120736
EASL 2022	Lineamientos de praxis clínica acerca de la prevención y el manejo del sangrado y la trombosis en los pacientes con cirrosis	https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02033-X/fulltext PMID: 35300861
AASLD 2021	Trastornos hepáticos vasculares, trombosis de la vena porta y sangrado operatorio en los pacientes con enfermedad hepática: guía de praxis elaborada por la AASLD	https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.31646 PMID: 33219529
AGA 2021	Lineamientos de praxis clínica para el manejo de los trastornos de la coagulación en los pacientes con cirrosis	https://gastro.org/clinical-guidance/management-of-coagulation-disorders-in-patients-with-cirrhosis/ PMID: 34579936
ACG 2020	Lineamientos clínicos: trastornos de la circulación hepática y mesentérica	https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/01000/ACG_Clinical_Guideline_Disorders_of_the_Hepatic.9.aspx PMID: 31895720
EASL 2015	Lineamientos de praxis clínica: trastornos vasculares del hígado	https://easl.eu/publication/vascular-diseases-of-the-liver/ PMID: 26516032

EASL: *European Association for the Study of the Liver*; AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*; AGA: *American Gastroenterological Association*; ACG: *American College of Gastroenterology*.

- El sangrado puede ser clasificado en dos grandes categorías en los pacientes con cirrosis:
 - Sangrado relacionado con la hipertensión portal.
 - Sangrado relacionado con la hipertensión no portal.

El primer tipo de sangrado generalmente se relaciona con la presión, pero no con la insuficiencia hemostásica, y las medidas para tratar cualquier coagulopatía percibida son inefectivas y en algunos casos perjudiciales.
- No se ha demostrado que las pruebas de coagulación convencionales (índice normalizado internacional y nivel plaquetario) y globales (pruebas viscoelásticas), entre otras pruebas de hemostasia, predigan los eventos de sangrado, y generalmente no deberían ser utilizadas antes de llevar a cabo un procedimiento. La mayoría de los procedimientos pueden ser realizados sin llevar a cabo la profilaxis del sangrado.
- En los procedimientos de mayor riesgo o las situaciones en las que el sangrado resultaría catastrófico se requiere utilizar acercamientos individualizados a la evaluación y la prevención del riesgo de sangrado.

El sangrado en los pacientes con cirrosis puede ser descrito de manera general como sangrado relacionado con la hipertensión portal (p. ej., varices esofágicas) o como sangrado asociado a la hipertensión no portal (p. ej., provocado o espontáneo). Aunque el sangrado hipertensivo portal ya se encuentra bien documentado y generalmente es tratado con medicamentos que reducen la presión portal, hay otras formas de sangrado relacionado con la insuficiencia hemostática en los pacientes con cirrosis que siguen siendo enigmáticas y poco estudiadas.

El paradigma reequilibrado de la hemostasia descrito arriba se encuentra firmemente establecido; sin embargo, son controversiales los acercamientos a la predicción y la prevención del sangrado de manera previa a los procedimientos, al igual que el uso de profilaxis de sangrado previa a un procedimiento.

Algunos ensayos aleatorizados controlados recientes han estudiado el uso de los protocolos de las pruebas viscoelásticas (p. ej., tromboelastografía y tromboelastometría rotacional) antes de los procedimientos para dirigir el uso de la profilaxis, en comparación con las pruebas de coagulación tradicionales.⁶⁻⁸ Estos estudios muestran una reducción clara del uso de profilaxis antes del procedimiento y demuestran la poca frecuencia del sangrado relacionado con el procedimiento en los pacientes con cirrosis.² Los agonistas de trombopoyetina están aprobados en los pacientes con cirrosis y trombocitopenia grave antes de los procedimientos. Algunos ensayos aleatorizados controlados han demostrado que los agonistas de la trombopoyetina son efectivos para incrementar el recuento plaquetario,^{9,10} pero debido a que esos estudios no tienen grupos de control que no reciban la profilaxis no está claro si se requiere una corrección del recuento plaquetario antes del procedimiento o si esto reduce el riesgo de sangrado. Por lo tanto, los lineamientos ahora desalientan las pruebas con protocolos de laboratorio antes de los procedimientos para averiguar la viabilidad del uso de profilaxis en la mayoría de las situaciones clínicas. Hoy se reconoce que otros factores, como las lesiones renales agudas y la insuficiencia hepática crónica en fase aguda, pueden tener un papel en el sangrado durante los procedimientos, por lo que se recomienda poner particular atención en las comorbilidades del paciente y enfocarse en la optimización del periodo perioperatorio.

TROMBOSIS EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Los puntos clave son los siguientes:

- Los pacientes hospitalizados con cirrosis corren, por lo menos, un riesgo similar de sufrir un tromboembolismo venoso (TVE), en comparación con la población general. El uso de anticoagulantes para la profilaxis del TVE

está indicado en los pacientes de alto riesgo identificados con los modelos de evaluación de riesgo.

- La fibrilación auricular es común en los pacientes con cirrosis. Los datos apoyan el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en lugar de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en los pacientes con cirrosis bien compensada (puntuación de Child–Turcotte–Pugh).
- La trombosis de la vena porta ocurre de manera común en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. La incidencia aumenta en los pacientes con cirrosis más avanzada con hipertensión portal en deterioro.
- La trombosis de la vena porta se puede recanalizar de manera espontánea en aproximadamente 21 a 42% de los casos sin terapia alguna.
- La administración de anticoagulantes es segura y efectiva, ya que promueve la recanalización de la vena porta y es probable que mejore los resultados tras el trasplante de hígado. El beneficio neto en los pacientes sin trasplante hepático es menos claro; sin embargo, hay información que sugiere una reducción de la hipertensión portal y del sangrado de las varices esofágicas.

Los pacientes con cirrosis corren el riesgo de desarrollar trombosis cuando el sistema hemostático es trastornado hacia un perfil hipercoagulable y tienen peores resultados cuando desarrollan TVE.^{11,12} Los pacientes con cirrosis tienen numerosos factores de riesgo de TVE, incluyendo hospitalizaciones frecuentes, inmovilidad, malignidad y una frecuencia elevada de cuidados críticos. La trombosis de la vena porta es mucho más común en los pacientes con cirrosis que en los que no la padecen, y el causante subyacente principal de este riesgo es probablemente un flujo sanguíneo portal lento, causado por hipertensión portal en progreso.^{2,13} Debido al aumento del reconocimiento de la incidencia de TVE y de trombosis de la vena porta (TVP) en los pacientes con cirrosis, el entendimiento de la prevención y el tratamiento con anticoagulantes ha mejorado. Adicionalmente, gracias al desarrollo de nuevos anticoagulantes con frecuencia son tratados los pacientes con cirrosis y fibrilación auricular, y la información obtenida de esos estudios muestra una seguridad y una eficacia relativas en la cirrosis compensada.² La combinación del aumento del reconocimiento del riesgo de trombosis en los pacientes con cirrosis y la gran cantidad de coagulantes orales disponibles han producido un interés significativo en el papel de los anticoagulantes en la prevención y el tratamiento del TVE en esta población única.

PREVENCIÓN Y PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Las recomendaciones actuales basadas en los lineamientos apoyan el uso de pro-

filaxis para TVE médica para prevenir el TVE en los pacientes médicos hospitalizados que corren un alto riesgo de desarrollarla.¹⁴ Aunque los pacientes con cirrosis son excluidos de estos estudios, la evidencia existente en las poblaciones base más pequeñas ha demostrado que es seguro el uso de anticoagulantes en los pacientes con cirrosis que están hospitalizados.¹⁵⁻¹⁷ Un gran estudio de cohorte retrospectivo demostró que la profilaxis de TVE con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular (HBPM) era segura y conllevaba un bajo riesgo de sangrado.¹⁶ Un estudio sistemático reciente evaluó la profilaxis del TVE en los pacientes con cirrosis hospitalizados y determinó que la certeza general de la evidencia era muy baja y que no hay información clara disponible para determinar si esta práctica es efectiva en la prevención del TVE. Por el contrario, la extrapolación en los ensayos aleatorizados prospectivos, grandes y controlados en la población médica general demuestra una eficacia general en los pacientes que corren un alto riesgo de desarrollar TVE. A pesar de la falta de evidencias fuertes de los beneficios y los detrimentos en esta área, los expertos reconocen la necesidad actual de contar con lineamientos clínicos estándar para los pacientes con cirrosis que están hospitalizados. Ahora se recomienda la administración de profilaxis de TVE en los pacientes con cirrosis con alto riesgo de desarrollarla.³⁻⁵ Los modelos de evaluación de riesgos, como la escala predictiva de Padua y el puntaje IMPROVE, han sido desarrollados para evaluar el riesgo general y para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse del uso de anticoagulantes.¹⁸ Estos modelos de evaluación de riesgo han sido estudiados en pequeñas poblaciones base de pacientes con enfermedad hepática^{15,19} y las recomendaciones actuales, según los lineamientos, apoyan el uso de modelos de evaluación de riesgo para asistir la toma de decisiones clínicas en los pacientes con cirrosis que son admitidos en el hospital.⁵

La fibrilación auricular está asociada a un riesgo incrementado de sufrir un derrame embólico. Los pacientes con una elevada probabilidad de derrame generalmente reciben un tratamiento con anticoagulantes para prevenir el TVE.²⁰ Recientemente surgieron varios estudios que examinan la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes (AVK y ACOD) en los pacientes con cirrosis.²¹⁻²³ Dichos estudios apoyan el argumento de que los anticoagulantes orales son seguros en los pacientes con cirrosis bien compensada y probablemente reducen el riesgo de eventos isquémicos.²⁴ Existe información emergente que sugiere que los ACOD son más seguros que los AVK, con una reducción del riesgo de sangrado en los pacientes con cirrosis y fibrilación auricular.² Se requieren más estudios en esta población para comprender mejor los riesgos y los beneficios del uso de anticoagulantes en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada.²⁵ Como sucede en otras áreas de la anticoagulación, los pacientes con enfermedades hepáticas generalmente son excluidos de los ensayos clínicos más grandes, por lo que se debe depender de la extrapolación de datos y estudios más pequeños con un sesgo

de riesgo significativo. Los clínicos deberían trabajar en un régimen multidisciplinario cuando desarrollan estrategias de tratamiento en esta población, además de que se recomienda un acercamiento individualizado.

USO DE ANTICOAGULANTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS DE LA VENA PORTA EN EL PACIENTE CON CIRROSIS

Durante los últimos años varios estudios han examinado la TVP en los pacientes con cirrosis, gracias a lo cual el entendimiento de ella ha mejorado.¹³ No obstante, sigue habiendo brechas significativas en el conocimiento de este campo, ya que la literatura disponible es limitada y está compuesta principalmente por estudios retrospectivos con un alto riesgo de sesgo. La base de la controversia de la TVP y la cirrosis es un entendimiento incompleto del efecto que tiene la TVP en los resultados clínicos y la mortalidad de los pacientes, en particular en el contexto del trasplante hepático. La información disponible sugiere que los resultados del trasplante hepático sufren un impacto negativo por la presencia de TVP en el momento del trasplante (en especial con TVP avanzada), por lo que se ha recomendado hacer un esfuerzo para recanalizar el sistema venoso portal antes del trasplante de hígado.^{26,27} Fuera del contexto del trasplante hepático la información es aún menos clara. Un ensayo aleatorizado controlado en los pacientes con cirrosis sin TVP asignó de manera aleatorizada un tratamiento profiláctico, HBPM o ningún tratamiento, y llevó a cabo un monitoreo con el paso del tiempo.²⁸ El grupo que recibió HBPM tuvo una incidencia significativamente menor de TVP, menos riesgo de descompensación hepática y en general una mejoría en la supervivencia. Este hallazgo generó mucha emoción y ha sido ofrecido como evidencia indirecta del beneficio del tratamiento de la TVP con anticoagulantes. No obstante, otros investigadores han demostrado que el desarrollo de TVP es probablemente el resultado del avance de la hipertensión portal y no por fuerza representa un riesgo en sí.²⁹

La tasa de incidencia acumulativa de TVP en los pacientes con cirrosis es de 11%, pero depende de las características de la cohorte de la población muestreada. Los pacientes con cirrosis más avanzada e hipertensión portal corren un riesgo más elevado de desarrollar TVP. Hay múltiples factores de riesgo que han sido asociados al desarrollo de TVP en los pacientes con cirrosis; sin embargo, la información reciente sugiere que el factor de riesgo más grande es una enfermedad hepática más avanzada así como una velocidad disminuida de la vena porta.³⁰ A pesar de que los pacientes con cirrosis generalmente son sometidos a estudios de imagen diagnósticos de carcinoma hepatocelular al menos cada seis meses, no

hay ningún beneficio claro de hacer una prueba diagnóstica en búsqueda de TVP.² Cuando se encuentra en una imagen de ultrasonido se recomienda hacer una verificación con imágenes de sección transversal para determinar la extensión y el grado de TVP en el punto de referencia.³ Un análisis reciente examinó el tratamiento de la TVP en esta población, en comparación con los grupos control, y demostró una tasa de 21% de recanalización espontánea sin tratamiento.² Otros estudios han indicado tasas potencialmente mayores de recanalización espontánea.³¹

Es importante considerar este fenómeno antes de iniciar la terapia y reconocer que los estudios retrospectivos previos no tomaron esto en cuenta al diseñar el estudio. Por lo tanto, los ensayos aleatorizados controlados y prospectivos futuros deberían ser llevados a cabo en esta área para tener un mejor entendimiento de los pacientes que pueden requerir terapia y de los que pueden únicamente estar en observación.

Numerosos estudios han demostrado tasas mejoradas de recanalización en los pacientes con cirrosis y TVP que reciben tratamiento con anticoagulantes tradicionales, tales como AVK y HBPM.³¹ Al analizar únicamente los estudios con tratamiento y comparar los grupos, esa revisión sistemática encontró una proporción de riesgo de 2.27 (intervalo de confianza [IC] 95% de 1.72 a 2.98), favoreciendo los anticoagulantes para promover la recanalización de la vena porta. Cabe destacar que las proporciones generales de sangrado son similares en estos estudios (riesgo relativo 0.86; IC 95% de 0.45 a 1.63). Parte de la explicación para estas proporciones similares de sangrado entre los pacientes tratados con anticoagulantes y los que no lo son es una reducción significativa del sangrado varicoso esofágico en el grupo tratado con anticoagulantes (riesgo relativo 0.34; IC 95% de 0.15 a 0.75). Es necesario estudiar más esto mediante ensayos aleatorizados controlados para determinar si esta observación es secundaria al sesgo por la selección de los pacientes o está fundamentada en los cambios fisiológicos subyacentes.

Desde la llegada de los ACOD las opciones de anticoagulantes han aumentado de manera significativa. Los pacientes con cirrosis fueron excluidos de los estudios acerca de los ACOD en la población médica general, por lo que fue esencial depender de estudios pequeños previos.^{32,33} Algunos estudios traslacionales previos indicaron que la potencia general de los ACOD puede diferir en los pacientes con enfermedad hepática compensada o descompensada.^{34,35} Un estudio retrospectivo previo comparó a los pacientes con cirrosis que recibieron tratamiento con ACOD para una variedad de condiciones, incluyendo TVP, con los pacientes tratados con anticoagulantes tradicionales.³³ Se reportaron proporciones similares de sangrado general significativo y mínimo entre los grupos. Desde entonces los ACOD han sido utilizados con más frecuencia en los pacientes con cirrosis, en especial para el tratamiento de la TVP. Un metaanálisis agrupado examinó es-

tudios que incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con ACOD y agentes tradicionales, y encontró que en general había proporciones menores de sangrado significativo y sangrado en general en los pacientes que recibieron tratamiento con ACOD, en comparación con los agentes tradicionales.³⁶ Un estudio reciente examinó a 40 pacientes con TVP y cirrosis tratados con ACOD que coincidieron con un grupo control, y encontró un aumento significativo de las tasas de recanalización.³⁷ Los ensayos prospectivos también han sido llevados a cabo en los pacientes con cirrosis y TVP tratados con ACOD, y se han encontrado bajas tasas de sangrado en general.^{38,39} Otra característica atractiva de los ACOD es la disponibilidad de agentes de reversión de acción directa para la inversión de emergencia del proceso de anticoagulación. Un reporte del uso exitoso de idarucizumab para revertir el dabigatrán en un paciente que después fue sometido a un trasplante hepático ofrece posibles situaciones futuras para utilizar los ACOD en pacientes en lista de espera para trasplante de hígado.⁴⁰

En conjunto, los estudios recientes acerca de los ACOD y el tratamiento de la TVP son prometedores y ofrecen a los clínicos más opciones terapéuticas para esta población de pacientes. No obstante, como se mencionó, el riesgo de TVP aumenta con una enfermedad más avanzada, y la experiencia en cuanto a la seguridad del uso de ACOD en la cirrosis más avanzada es muy escasa. Los estudios previos sugieren que las tasas de sangrado son mayores con los ACOD al tratar una cirrosis más avanzada, y se aconseja ser cuidadosos con su uso en esta población.²⁵ Se debe prestar particular atención a las comorbilidades, como la enfermedad renal, puesto que son importantes al seleccionar el anticoagulante; a menudo resulta útil consultar con el área de farmacia y el departamento de hematología. Los estudios prospectivos futuros realizados adecuadamente deberían permitir un mayor entendimiento de la seguridad y la eficacia de los ACOD para el tratamiento de la TVP en los pacientes con cirrosis. Las recomendaciones actuales de los lineamientos apoyan el uso de anticoagulantes en el tratamiento de la TVP y sugieren un acercamiento individualizado a todos los pacientes al seleccionar terapias específicas.

CONCLUSIONES

El paradigma en la hemostasia y la cirrosis ha subrayado una transformación significativa en los últimos 20 años. Los pacientes con cirrosis representan una cohorte muy diversa que va desde una enfermedad compensada con muy pocas secuelas hasta una enfermedad significativamente avanzada con falla orgánica múltiple. El reto del estudio del sistema hemostático es considerable, ya que todas las pruebas disponibles en la actualidad tienen limitaciones significativas. El

sistema hemostático es increíblemente complejo e involucra el flujo sanguíneo dinámico, la regulación hormonal y la interacción endotelial, que son difíciles de capturar en las pruebas *ex vivo*. Igual que la mayoría de las proteínas de coagulación, se sintetizan dentro de los hepatocitos; los cambios encontrados en los pacientes con enfermedades hepáticas son considerables. A menudo a dichos cambios le hacen contrapeso los cambios en los sistemas de coagulación y anticoagulación. Así, la hemostasia se encuentra en un estado reequilibrado en los pacientes con cirrosis, pero puede ser trastornada fácilmente y producir los efectos clínicos de sangrado o trombosis. En consecuencia, hay limitaciones considerables en los estudios clínicos previos de este campo.⁴¹ Los expertos han reconocido estas limitaciones y ahora ofrecen un enfoque actualizado para los clínicos que cuidan a pacientes con cirrosis, centrado en un acercamiento racional y coherente a los problemas relacionados con la prevención y el tratamiento del sangrado y la trombosis. Son necesarios estudios colaborativos en el futuro para entender de mejor manera los factores de riesgo para predecir el sangrado relacionado con la hipertensión no portal, dada la baja frecuencia de estos eventos. El entendimiento de la trombosis en los pacientes que padecen cirrosis se está expandiendo, y se debería obtener una mejor resolución a las controversias actuales mediante la realización de ensayos aleatorizados controlados que examinen el tratamiento de la trombosis de la vena porta.

REFERENCIAS

1. **Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM:** Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76:1291–1305.
2. **Intagliata NM, Davitkov P, Allen AM et al.:** AGA technical review on coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2021;161:1630–1656.
3. **Northup PG, García PJC, García TG et al.:** Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:366–413.
4. **O’Shea RS, Davitkov P, Ko CW et al.:** AGA clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2021;161:1615–1627.
5. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76:1151–1184.
6. **De Pietri L, Bianchini M, Montalti R et al.:** Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:566–573.
7. **Rout G, Shalimar, Gunjan D et al.:** Thromboelastography-guided blood product transfusion in cirrhosis patients with variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:255–262.
8. **Vuyyuru SK, Singh AD, Gamanagatti SR et al.:** A randomized control trial of thromboelastography-guided transfusion in cirrhosis for high-risk invasive liver-related procedures.

- Dig Dis Sci* 2020;65:2104–2111.
9. **Terrault N, Chen YC, Izumi N et al.**: Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018;155:705–718.
 10. **Peck RM, Simon K, Iacobellis A et al.**: Lusutrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (L-PLUS 2). *Hepatology* 2019;70:1336–1348.
 11. **Ambrosino P, Tarantino L, di Minno G et al.**: The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017;117:139–148.
 12. **Sogaard KK, Horvath Puhó E, Montomoli J et al.**: Cirrhosis is associated with an increased 30-day mortality after venous thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e97.
 13. **Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A**: Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;156:1582–1599.
 14. **Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al.**: Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e195S–e226S.
 15. **Davis JPE, O’Leary KE, Intagliata NM**: Overuse of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized patients with liver disease. *Eur J Haematol* 2020;104(3):223–229.
 16. **Shatzel J, Dulai PS, Harbin D et al.**: Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1245–1253.
 17. **Intagliata NM, Henry ZH, Shah N et al.**: Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 2014;34:26–32.
 18. **Gerotziafas GT, Papageorgiou L, Salta S et al.**: Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S62–S69.
 19. **Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R et al.**: Risk-assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res* 2014;134:1220–1223.
 20. **Lip GYH, Banerjee A, Boriani G et al.**: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2018;154:1121–1201.
 21. **Serper M, Weinberg EM, Cohen JB et al.**: Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation. *Hepatology* 2021;73(1):219–232.
 22. **Lee SR, Lee HJ, Choi EK et al.**: Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3295–3308.
 23. **Lee HF, Chan YH, Chang SH et al.**: Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and warfarin in cirrhotic patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011112.
 24. **Shenoy A, Jarava D, Stotts MJ et al.**: Anticoagulation management in patients with atrial fibrillation and cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;17:277–281.
 25. **Mort JF, Davis JPE, Mahoro G et al.**: Rates of bleeding and discontinuation of direct oral anticoagulants in patients with decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1436–1442.
 26. **Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M et al.**: Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal

- vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation* 2016;100:126–133.
27. **Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S et al.:** Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010;16:999–1005.
 28. **Villa E, Camma C, Marietta M et al.:** Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253–1260.
 29. **Nery F, Chevret S, Condat B et al.:** Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1 243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660–667.
 30. **Turon F, Driever EG, Baiges A et al.:** Predicting portal thrombosis in cirrhosis: a prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J Hepatol* 2021;75:1367–1376.
 31. **Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A et al.:** Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480–487.
 32. **Hum J, Shatzel JJ, Jou JH et al.:** The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs. traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017;98:393–397.
 33. **Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H et al.:** Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1721–1777.
 34. **Potze W, Adelmeyer J, Lisman T:** Decreased *in vitro* anticoagulant potency of rivaroxaban and apixaban in plasma from patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1435–1436.
 35. **Potze W, Arshad F, Adelmeyer J et al.:** Differential *in vitro* inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One* 2014;9:e88390.
 36. **Nisly SA, Mihm AE, Gillette C et al.:** Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:817–827.
 37. **Ai MH, Dong WG, Tan XP et al.:** Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1395–1400.
 38. **Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K et al.:** Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Res* 2018;48:51–58.
 39. **Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM:** Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019;113:86–91.
 40. **Intagliata NM, Maitland H, Pellitier S et al.:** Reversal of direct oral anticoagulants for liver transplantation in cirrhosis: a step forward. *Liver Transpl* 2017;23:396–397.
 41. **Northup P, Davis J:** Shortcomings in design and analysis of clinical studies on bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:665–672.

Hipertensión portal no cirrótica

*Ana Luisa Ordóñez Vázquez, Eva Juárez Hernández,
Iván López Méndez*

PUNTOS CLAVE

- La hipertensión portal no cirrótica es una enfermedad poco frecuente y habitualmente de diagnóstico tardío.
- Los métodos de diagnóstico empleados deben ser interpretados con cautela, incluso en la biopsia hepática; el comportamiento clínico es imprescindible como confirmación.
- Existe poca evidencia acerca de tratamientos específicos en las etapas tempranas de esta enfermedad.
- La principal complicación de esta patología es el sangrado variceal; el tratamiento con ligadura o escleroterapia es considerado el de primera línea.
- El tratamiento quirúrgico (cirugía de derivación) puede ser una alternativa útil en esta patología.
- Cuando el paciente inicia con manifestaciones clínicas de cirrosis hepática descompensada el tratamiento es similar al de la cirrosis hepática convencional.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal no cirrótica (HPNC) representa la vía final común de un grupo de trastornos que cursan con presión portal elevada, en ausencia de cirro-

sis. Es una patología poco frecuente, cuya prevalencia depende de la región geográfica, con predominio en los países asiáticos o en vías de desarrollo. Las enfermedades asociadas a la HPNC no necesariamente comparten factores de riesgo o presentación clínica, por lo que actualmente los mecanismos que conducen al desarrollo de HPNC y su historia natural son poco claros. El diagnóstico se realiza de manera incidental, y se debe mantener un alto índice de sospecha para HPNC en enfermedades asociadas, especialmente cuando el curso es complicado o cuando la respuesta al tratamiento es subóptima; la mayoría de las causas no generan deterioro progresivo de la función hepática y la sobrevida de las complicaciones asociadas a la hipertensión portal (HP) es mejor tolerada, en comparación con los pacientes con cirrosis e HP.

Actualmente no existen pruebas de diagnóstico precisas ni un sistema de estadiificación para determinar la gravedad de la enfermedad o predecir los desenlaces clínicos. La utilidad del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) es limitada para las causas presinusoidales de la HP. El manejo de la HPNC debe centrarse en la enfermedad subyacente y el tratamiento de las complicaciones secundarias a HP.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La HPNC se ha reportado en todo el mundo en distintos grupos étnicos, con diferentes criterios de diagnóstico y denominaciones, lo cual dificulta la obtención de datos epidemiológicos. Se considera que entre 41 y 81% de los casos pueden ser diagnosticados erróneamente como cirrosis criptogénica en los adultos.² La HPNC presenta un predominio en los países en vías de desarrollo, y es más común en los hombres, en India y en los países occidentales; en Japón las mujeres resultan afectadas con más frecuencia. En India la edad promedio de inicio va de los 25 a los 35 años, pero en Japón tiende a ser entre 43 y 56 años. Los datos limitados de los países occidentales han demostrado que la edad media de inicio es de aproximadamente 40 años, aunque también puede ocurrir en la infancia.³ Las variaciones pueden ser atribuidas a las distintas condiciones de vida, el origen étnico, la esperanza de vida promedio y los criterios de diagnóstico utilizados; la prevalencia es baja en los países occidentales.⁴

FISIOPATOLOGÍA

La HPNC se define como la presencia de HP en ausencia de cirrosis hepática. El fenómeno clásico abarca condiciones vasculares que conducen a un GPVH normal o ligeramente elevado. Los principales factores determinantes de la presión por-

Cuadro 27–1. Causas de hipertensión portal no cirrótica

Presinusoidal	Sinusoidal	Postsinusoidal
Enfermedad vascular portosinusoidal	Inducido por fármacos Daño hepático alcohólico	Síndrome de Budd–Chiari Enfermedad venooclusiva
Obstrucción de la vena porta (neoplásica y no neoplásica)	Esteatohepatitis no alcohólica Hepatitis viral	Neoplasias vasculares malignas Hipervitaminosis A
Esquistosomiasis	Amiloidosis	Hemangioendotelioma epitelioides
Fístulas arteriovenosas	Enfermedades infiltrativas	Angiosarcoma
Enfermedad poliquistica	Hígado graso agudo del embarazo	
Fibrosis hepática congénita		
Enfermedades biliares autoinmunitarias	Enfermedad de Gaucher Leishmaniasis visceral	

tal (PP) son el flujo sanguíneo y la resistencia vascular, por lo que la HP resulta de un aumento de la resistencia vascular o las alteraciones del flujo en el sistema portal. La HP se diagnostica cuando existe elevación de la presión en el sistema portal mayor de 5 mmHg; cuando hay una condición que incrementa la resistencia vascular portal se presenta un aumento de la PP, con la consiguiente vasodilatación esplácnica compensatoria que agrava el aumento de la presión.

Las enfermedades que condicionan HPNC se clasifican anatómicamente, de acuerdo con el sitio en el que originan resistencia al flujo, en prehepáticas, hepáticas y poshepáticas; las causas hepáticas se clasifican en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales (cuadro 27–1). La HP sinusoidal secundaria a cirrosis es la causa más común en los adultos, y se asocia a un aumento de las transaminasas y disfunción hepática (coagulopatía, hipoalbuminemia); la HPNC se presenta principalmente con datos indirectos, como esplenomegalia, hemorragia por varices y trombocitopenia. En los pacientes con cirrosis la hemorragia varicosa representa mayor riesgo de descompensación a dos años y un aumento de la mortalidad de entre 20 y 65%; en los pacientes con HPNC la hemorragia varicosa es bien tolerada, sin riesgo mayor de descompensación.² El riesgo de desarrollo de trombosis de la vena porta es mayor en los pacientes con HPNC; sin embargo, el desarrollo de ascitis es mayor en los pacientes con cirrosis; esto indica que los mecanismos fisiopatológicos de la HP son diferentes y parecen tener mayor relación con el aumento puro de la PP, en lugar de la circulación hiperdinámica con disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, que finalmente afecta la función renal y genera ascitis.⁵

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista clínico, la HPNC es un reto diagnóstico, pues representa

una vía común final de un espectro de enfermedades, algunas de las cuales son extremadamente raras y no necesariamente comparten factores de riesgo o presentaciones clínicas; en algunos casos las manifestaciones de otra enfermedad subyacente pueden enmascarar las secuelas conocidas de la HP, especialmente en las primeras etapas del desarrollo de la HPNC.

En tercer lugar, un desafío importante para el diagnóstico de HPNC se debe a la ausencia de pruebas no invasivas confiables; los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina pueden variar, pero los marcadores de síntesis hepática generalmente se conservan hasta la etapa final y el diagnóstico se puede perder—incluso si se obtiene la histología—, ya que no todas las formas de HPNC pueden ser diagnosticadas con la tinción histológica de rutina en muestras de biopsia hepática.

En consecuencia, la mayoría de los pacientes con HPNC son diagnosticados en etapas avanzadas con signos clínicos evidentes.⁶

El diagnóstico de HPNC es principalmente clínico: presentación con características de HP sin ninguna evidencia de disfunción hepática. La permeabilidad de las venas hepáticas y porta es necesaria para el diagnóstico de HPNC.

Clínica

La HPNC es una enfermedad de las personas jóvenes de mediana edad, las presentaciones más frecuentes son episodios bien tolerados de hemorragia varicosa, esplenomegalia y anemia de larga duración; la PP no se correlaciona con la incidencia o la gravedad del sangrado. El hiperesplenismo suele estar presente, y la ascitis se desarrolla en 10 a 34% de los casos de HPNC, generalmente después de un episodio hemorrágico, y está relacionada con la hipoalbuminemia y la duración prolongada de la HP, con el consecuente deterioro progresivo de las funciones hepáticas.

En el examen clínico la esplenomegalia se presenta de moderada a masiva; mientras que el hígado puede ser normal, los estigmas periféricos de la enfermedad hepática crónica están ausentes. La ictericia y la encefalopatía hepática son raras (2%) en la HPNC.⁷

Bioquímica

La anemia es la anomalía más frecuente, seguida de trombocitopenia y leucopenia. La anemia suele ser microcítica hipocrómica, y se relaciona con episodios de hemorragias previas, hiperesplenismo y deficiencia de hierro. En la HPNC la mayoría de las pruebas de función hepática son normales.⁷

Imagen

La caracterización morfológica hepática se puede realizar con tomografía o resonancia magnética. La nodularidad de la superficie hepática (16.3 vs. 89.2%; $p < 0.001$), la hipertrofia del lóbulo caudado ($p < 0.001$) y la atrofia del segmento IV ($p < 0.001$) son más frecuentes, pero no exclusivas de los pacientes con cirrosis (89.2%), que en los pacientes con HPNC. Hasta 14% de los pacientes con HPNC tienen al menos una lesión hepática focal, principalmente un nódulo similar a la hiperplasia nodular focal.⁸

Hemodinamia

La medición de la PP se puede hacer de forma invasiva mediante canulación de la vena porta o las venas umbilicales; una alternativa a estas opciones es la medición del gradiente de presión entre la porta y los vasos suprahepáticos o un GPVH que varía de 1 a 4 mmHg. Cuando se identifica un GPVH mayor de 5 mmHg se realiza el diagnóstico de HP, y si es mayor de 10 mmHg se diagnostica HP clínicamente significativa, es decir, cuando se producen complicaciones clínicas. Las presiones intraesplénicas e intravariceal están significativamente elevadas, en comparación con la presión venosa hepática en cuña y libre, lo que sugiere un nivel de bloqueo presinusoidal. El GPVH suele ser normal o estar ligeramente elevado (mediana de 7 mmHg).⁹

Endoscopia

Las varices esofágicas se observan en 80 a 90% de los casos. En comparación con los pacientes con cirrosis, las varices esofágicas suelen ser grandes (90 vs. 70%), pero las varices gastroesofágicas (GOV1 y GOV2) son más frecuentes (de 31 a 44 vs. 22%). La gastropatía hipertensiva portal es menos frecuente, y las varices ectópicas duodenales o anorrectales son más grandes y frecuentes (89 vs. 56%).¹⁰

Histología

La biopsia es una herramienta esencial para el diagnóstico, por lo que es obligatoria en pacientes con signos específicos de HP para excluir la presencia de cirrosis y en los pacientes con signos inespecíficos de HP. Hillaire y col. han considerado cuatro hallazgos patológicos para el diagnóstico de HPNC: esclerosis hepatoportal, fibrosis periportal, fibrosis perisinusoidal e hiperplasia regenerativa nodu-

lar.¹¹ El diagnóstico en la biopsia hepática se basa en una muestra de más de 1 cm con más de cinco espacios portales completos junto con la alternancia de espacios portales y venas centrales para descartar cirrosis; más de dos tercios (66%) de los espacios portales deben tener vénulas portales de calibre reducido o ausencia con esclerosis o engrosamiento de la pared del músculo liso.¹²

TRATAMIENTO

El tratamiento está primariamente enfocado a resolver el episodio agudo de hemorragia, seguido de medidas dirigidas a la profilaxis secundaria.

Está indicado el manejo inicial con fármacos vasoactivos, ligadura/escleroterapia e inicio temprano de betabloqueadores, con base en los criterios de Baveno VII.¹³ Requieren especial atención la esplenomegalia, el hiperesplenismo y la biliopatía portal.

En los pacientes seleccionados con HPNC o en los que no responden al manejo endoscópico la cirugía de derivación quirúrgica puede ser el tratamiento de elección, ya que puede ofrecer un mejor control a largo plazo del sangrado variceal, en comparación con el tratamiento endoscópico. Las causas hepáticas de HPNC presentan mayor respuesta a la derivación esplenorrenal distal. La evidencia para recomendar la cirugía de derivación en lugar de la terapia endoscópica, o viceversa, es limitada; hasta el momento sólo un estudio ha mostrado efectos en la mortalidad y falla al tratamiento comprobables; sin embargo, el grupo tratado con terapia endoscópica presentó mayor incidencia de resangrado y mayores requerimientos transfusionales.¹⁴

En 8 a 12% de los casos la terapia endoscópica puede fallar al control del sangrado variceal. En situaciones de emergencia se pueden realizar procedimientos quirúrgicos ablativos (técnica prácticamente en desuso), obliteración transvenosa retrógrada con balón o derivación portosistémica intrahepática transyugular. La decisión del procedimiento a utilizarse se basa en las características de cada paciente.¹³

A pesar de que hasta ahora no existe una recomendación clara para la anticoagulación, cuando existe alguna condición protrombótica asociada se puede recurrir a ella con la finalidad de prevenir eventos futuros de trombosis.

En los pacientes con HPNC se recomienda un seguimiento estricto para la detección de episodios de descompensación hepática en intervalos de seis meses con parámetros bioquímicos y de imagen; la búsqueda dirigida hacia la trombosis portal es obligatoria en todos los casos. La recomendación de trasplante hepático se mantiene como opción en los pacientes que fallen a toda la terapéutica descrita.¹⁵

CONCLUSIONES

La HPNC representa un grupo diverso de enfermedades que comparten una vía clínica final común. Es una condición poco reconocida que puede tener consecuencias potencialmente fatales. El diagnóstico tardío es habitual, y está condicionado al hecho de que es una enfermedad poco frecuente y cuenta con una gran variedad de etiologías, lo cual tiene como consecuencia tratamientos poco dirigidos a la patología de base. Debido a la poca evidencia, una vez que el paciente inicia con manifestaciones clínicas características de la cirrosis hepática en etapa descompensada el tratamiento será administrado de forma similar al que se emplea en la cirrosis hepática convencional. Hay que recordar que en estos escenarios la cirugía de derivación puede ser una herramienta útil, así como los procedimientos de embolización o descompresivos.

La opción del trasplante hepático se mantiene abierta si el paciente es refractario al tratamiento convencional, considerada como opinión de expertos y de acuerdo con las características de cada paciente y las políticas de trasplante de cada centro.

REFERENCIAS

1. **Etzion O, Koh C, Heller T:** Noncirrhotic portal hypertension: an overview. *Clin Liver Dis* 2015;6:72–74.
2. **Khanna R, Sarin SK:** Noncirrhotic portal hypertension: current and emerging perspectives. *Clin Liver Dis* 2019;23:781–807.
3. **Guido M, Sarcognato S, Sacchi D, Colloredo G:** Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Virchows Arch* 2018;473:23–31.
4. **Sarin SK, Khanna R:** Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:451–476.
5. **Trebicka J:** Non-cirrhotic portal hypertension: a possibly benign but complicated disease. *Dig Liver Dis* 2018;50:845–846.
6. **Osada Y, Kanazawa H, Narahara Y, Mamiya Y, Nakatsuka K et al.:** Wedged hepatic venous pressure does not reflect portal pressure in patients with cirrhosis and hepatic venovenous communications. *Dig Dis Sci* 2008;53:7–13.
7. **Sarin SK:** Non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S214–S223.
8. **Qureshi H, Kamal S, Khan RA, Zuberi SJ, Alam SE:** Differentiation of cirrhotic vs. idiopathic portal hypertension using ^{99m}Tc–Sn colloid dynamic and static scintigraphy. *J Pak Med Assoc* 1991;41:126–129.
9. **Sarin SK, Kumar A:** Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:627–651.
10. **Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK et al.:** The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2888–2893.
11. **Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF et al.:** Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275–280.

12. **Cazals HD, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V et al.:** Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011;54:455–461.
13. **De Franchis R, Bosch J, García TG, Reiberger T, Ripoll C et al.:** Baveno VII–Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2021;76:959–974.
14. **Wani AH, Shah OJ, Zargar SA:** Management of variceal hemorrhage in children with extrahepatic portal venous obstruction–shunt surgery *versus* endoscopic sclerotherapy. *Indian J Surg* 2011;73:409–413.
15. **Gioia S, Riggio O, Nardelli S, D’Amati G, Ridola L:** Identifying patients at high risk of developing non–cirrhotic portal hypertension. *Hepatic Med Evid Res* 2021;13:105–111.

Control de la diabetes mellitus en la hepatopatía crónica

Alfredo Servín Caamaño, María de Fátima Higuera de la Tijera

PUNTOS CLAVE

- La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica con una alta prevalencia mundial. En México se calcula que su prevalencia es mayor de 12% de la población general, por lo que la coexistencia con hepatopatía crónica es un hallazgo frecuente en la práctica clínica.
- En la actualidad se enfrenta un punto de desencuentro en el momento de decidir las metas terapéuticas de control de estos pacientes.
- Existen varios puntos relacionados con la comorbilidad y la individualización de estos pacientes que deben ser valorados para elegir los fármacos adecuados para tratar la patología metabólica.
- Existen una cantidad limitada de fármacos utilizados para la DM con estudios de seguridad específica en los pacientes con insuficiencia hepática.
- En las poblaciones con DM y síndrome metabólico la prevalencia de hígado graso de origen metabólico (MAFLD, por sus siglas en inglés) es alta, por lo que se cuenta con fármacos con indicación para ambas patologías, así como nuevas familias terapéuticas que pueden brindar opciones a futuro.

INTRODUCCIÓN

La DM y la obesidad son de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en el mundo, por lo que en años recientes han sido consideradas como pandemias.

El *Atlas* de la Federación Internacional de Diabetes, en su décima edición de 2021, calcula que en México hay una prevalencia mayor de 12%, la cual es mayor en la cuarta, la quinta y la sexta décadas de la vida de los mexicanos.¹ Los estudios recientes indican que el paciente que tiene DM y comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y renales ve acortada su expectativa de vida alrededor de 10 años. Es por ello que para el personal de salud la coexistencia de hepatopatías crónicas pudiera representar un reto para su tratamiento. Incluso en el paciente con obesidad, DM y un cierto consumo de alcohol se ha relacionado un aumento de la rigidez del hígado, medida por elastografía de transición, lo que representa una agrupación de factores de riesgo que por sí mismos aumentan la comorbilidad de estos pacientes.² Los estudios epidemiológicos en EUA han demostrado que en los pacientes con DM las causas de mortalidad por cirrosis y por hepatocarcinoma celular han aumentado de forma anual, por lo que se modificó de 1.2 a 1.9% entre 2007 y 2017. Este hecho es contrario al hecho de que en los últimos años la muerte asociada a DM se encuentra en descenso.³

METAS DE CONTROL PARA EL PACIENTE CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

En el momento de planificar el tratamiento de un paciente diabético uno de los puntos clave para el médico es determinar cuál será la meta de tratamiento en cada uno de los pacientes. Lo anterior está determinado por una valoración individualizada de:

1. El riesgo potencial de hipoglucemia y eventos adversos.
2. La duración de la DM.
3. La expectativa de vida del paciente.
4. Las comorbilidades más importantes, entre las que destacan la enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca).
5. La existencia de complicaciones vasculares en el paciente.
6. La actitud del paciente y su compromiso con el tratamiento, así como la valoración de la red de apoyo y los recursos económicos existentes.

Todos estos factores determinan un rango de meta terapéutica de control en los pacientes con DM, que se puede definir en términos netos en 7% de hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}). En caso de que se determine una meta más estricta se considerarán los valores menores de 7% —hasta 6.5%—, y en metas menos estrictas se considerarán cifras mayores de 7% —hasta 8%. En este punto surge una gran interrogante en el momento de determinar cuál será la meta en los pacientes

con hepatopatías, puesto que en las guías internacionales no se hace ninguna mención específica de las comorbilidades hepáticas, por lo que se deben hacer algunas conclusiones para llegar a determinar la meta.

La primera especifica el grado de daño que la hepatopatía ha ocasionado en el paciente; el daño hepático avanzado podría ocasionar disminución de la gluconeogénesis hepática, que normalmente es de cerca de 80%. Es decir, se podría considerar que el paciente con insuficiencia hepática con clasificación Child-Pugh B o C tendría condiciones de salud que podrían ser de mayor riesgo para la presencia de eventos de hipoglucemia. Cuando en el rubro de las comorbilidades se considera que la enfermedad hepática se encuentra descompensada en la clasificación Child-Pugh B o C se recomienda la individualización, lo cual lleva a una meta menos estricta. Estos son los dos aspectos más importantes que llevarían a pensar en una meta mayor de 7%. Sin embargo, un estudio realizado por Higuera de la Tijera y col.⁵ llevó a cabo el seguimiento de pacientes con insuficiencia hepática y DM durante 10 años, y se encontró que el descontrol metabólico fue el factor más importante que determinó la muerte cardiovascular, por lo que se sugiere que es necesario un control más riguroso de estos pacientes. El estudio demostró que las cifras mayores de 7% de HbA_{1c} fueron un fuerte factor predictor de muerte cardiovascular. Gracias a ello se puede concluir que, si el paciente no sufre enfermedad hepática descompensada, no existen enfermedades cardiovasculares preexistentes y el riesgo de hipoglucemia no es grande, se podría aspirar a cifras de control menores de 7% de HbA_{1c}.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS QUE INFLUYEN EN EL CONTROL

Definitivamente el paciente con hepatopatía crónica tiene condiciones inherentes en su salud que deben ser tomadas en cuenta, como la dificultad de ser medido con un control metabólico por HbA_{1c}, puesto que el paciente con hepatopatía crónica tiene un mayor riesgo de sangrado por la existencia de hipertensión portal o de pérdidas crónicas que lleven a la coexistencia de anemia, en cuyo caso la cifra de HbA_{1c} no representara de forma efectiva el control metabólico del paciente en los últimos 90 días. En este caso las cifras de glucosa en ayuno deberán ser la guía para el control. Un factor importante para considerar es el estado mental del paciente, ya que, si cursa con alteraciones mentales debidas a encefalopatía metabólica, el control de los medicamentos y el consumo de alimentos estarán a cargo de los cuidadores y el personal de salud, siendo un estado particular a valorar. El riesgo de hipoglucemia debido a la disminución de la gluconeogénesis hepática es un factor que inclinaría hacia terapéuticas con menor riesgo

de hipoglucemias. Otro factor para considerar es el uso de fármacos con metabolismo hepático, en cuyo caso se deberá considerar la titulación de las dosis con la finalidad de evitar dosis acumuladas mayores que las recomendadas. No se debe olvidar que la insuficiencia hepática es considerada una enfermedad que aumenta la hipoperfusión tisular y esplácnica, por lo que se debe monitorear estrechamente la función renal; en caso de depuración renal menor de 30 mL/min disminuir la dosis de metformina, y en caso de cifras menores de 15 mL/min suspenderla de forma definitiva para evitar la acidosis láctica. Finalmente, la desnutrición en los pacientes con hepatopatía crónica se agregaría al paciente en riesgo de hipoglucemia. Todos estos factores podrían interferir o ser un problema en el paciente diabético con hepatopatía crónica.

SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

En años anteriores la seguridad de la metformina, uno de los pilares del tratamiento de la DM, se puso en tela de juicio en los pacientes con hepatopatía; sin embargo, los estudios recientes han demostrado que su uso racional (es decir, su indicación de disminución de dosis o suspensión de dosis depende de la función renal) genera beneficios en el control metabólico y mejoría de los desenlaces.⁶

Las sulfonilureas tienen un riesgo un poco más elevado de hipoglucemia que otros agentes; sin embargo, brindan seguridad cardiovascular, son eficaces para el control metabólico y tienen un bajo costo, por lo que se debe valorar su uso en el paciente con alto riesgo de hipoglucemia y en el que coexista falla renal, en cuyo caso se deberá evitar su uso u optar por las de última generación; pueden ser usadas en combinación con otros fármacos.

La pioglitazona es el único representante de las tiazolidinedionas que continúa en uso. Este fármaco tiene un lugar especial en las hepatopatías, debido a que mejora la resistencia a la insulina, uno de los factores fisiopatológicos que acompañan a la DM, y ha demostrado que mejora la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).⁷ La coexistencia de MAFLD y DM debe ser considerada definitivamente como una posibilidad de tratamiento teniendo en cuenta que su dosis de tratamiento debe ser de 15 a 30 mg día y que sus efectos adversos pueden incluir aumento de peso debido a edema periférico, en cuyo caso es necesario monitorear los datos de insuficiencia cardíaca e iniciar la espirolactona.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 constituyen un grupo terapéutico con un perfil de seguridad adecuado y baja tasa de hipoglucemia en el paciente con insuficiencia hepática, que se pueden combinar con otros agentes hipoglucemiantes, de los cuales la linagliptina y la gemigliptina no se titulan (es decir, no se disminuyen dosis), y tanto la sitagliptina como la alogliptina⁸ se pueden usar

con titulación de dosis. La sitagliptina, la linagliptina y la alogliptina tienen estudios de uso en los pacientes con insuficiencia hepática clasificación Child–Pugh A y B, en los que se muestra su seguridad; sin embargo, no existen en pacientes con clasificación Child–Pugh C. Por lo tanto, estos fármacos pueden ser usados en estos pacientes solos o en terapias combinadas. La insulina es un fármaco que siempre se debe considerar en el tratamiento de los pacientes en determinadas situaciones, como puede ser descompensación por cetoacidosis, hospitalizaciones y descontrol importante del paciente acompañado de síntomas de consunción. Aunque por definición la insulina es la terapia que mayor cantidad de hipoglucemia puede ocasionar, existen opciones que disminuyen este riesgo; por ejemplo, las insulinas análogas basales de última generación, como degludec, U–300, demerir o insulina glargina, ofrecen un menor perfil de hipoglucemia⁹ y, por ende, el mejor perfil de seguridad para los pacientes con hepatopatías crónicas. En caso de no disponer de ellas, las insulinas humanas basales, como NPH, no tienen contraindicaciones para su uso en estos pacientes. Es necesario mencionar que las insulinas siempre deben ser tituladas hasta alcanzar la dosis adecuada según la meta terapéutica de cada paciente. Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 existentes en la actualidad no tienen metabolismo hepático, y en el caso de la liraglutida se ha probado su uso en pacientes con insuficiencia hepática clasificación Child–Pugh A, B y C,¹⁰ además de que se determinó que no es necesario el ajuste de dosis. Sin embargo, deben ser usados con precaución por falta de estudios más profundos en estas poblaciones. A excepción de la semaglutida, son agentes parenterales que pueden ayudar a promover la pérdida de peso, aunque en el caso de una hepatopatía con desnutrición podrían no ser la mejor opción. Los inhibidores del cotransportador de sodio–glucosa tipo 2 no cuentan con estudios de seguridad en la insuficiencia hepática, por lo que no se pueden recomendar en las hepatopatías avanzadas, aunque aparentemente tienen buenos resultados en los pacientes con EHNA. Tienen efectos adversos que deben ser considerados, como su asociación con cetoacidosis diabética e infecciones urinarias micóticas, que son las más frecuentes. Un punto a favor de este grupo es que se indican ante la existencia de nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca. Hay estudios que demuestran mejoría de la ascitis y el edema en los pacientes con insuficiencia hepática.¹¹ Otro punto a favor de este grupo de medicamentos para el tratamiento de la DM es su actual indicación en el caso de nefropatía diabética, proteinuria secundaria y protección secundaria en los eventos cardiovasculares (infarto agudo del miocardio, evento vascular cerebral, insuficiencia cardíaca).¹²

HÍGADO GRASO DE ORIGEN METABÓLICO

En los pacientes con MAFLD las guías internacionales más recientes de práctica

clínica recomiendan brindar un manejo integral, que debe incluir el control de comorbilidades como la DM, la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia aterogénica. Esta estrategia es crucial para prevenir las complicaciones cardiovasculares y para evitar la progresión de la enfermedad hepática. Se recomienda estratificar a los pacientes por grupos de riesgo con base en el grado de fibrosis, lo cual permitirá guiar las estrategias terapéuticas y las metas de control en ellos.¹³ Para el control de la DM en personas con MAFLD se sugieren los agentes con una acción demostrada en la mejoría histológica de la EHNA, como la pioglitazona, que puede ser buena opción; esta decisión se basa en el estudio PIVENS, en el que se demostró que en dosis de 30 mg al día hubo reducción en cuanto al grado de esteatosis e inflamación lobular.¹⁴

Adicionalmente, favorecer la pérdida de peso suele ser un objetivo importante en los pacientes con MAFLD, por lo que los análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 son una excelente alternativa. Un pequeño estudio piloto demostró que la liraglutida en dosis de 1.8 mg al día fue en general segura en pacientes con EHNA y obesidad, logrando en 39% de ellos la resolución de la EHNA vs. 9% de pacientes del grupo placebo; además, sólo 9% de los que recibieron liraglutida tuvieron progresión del grado de fibrosis, en comparación con 36% de los que recibieron placebo.¹⁵ Un reciente ensayo clínico doble ciego fase 2 demostró que la semaglutida administrada en dosis de 0.4 mg diarios logró la resolución de la EHNA en 59% de los pacientes, en comparación con 17% en el grupo de placebo, aunque no hubo diferencia en cuanto a la mejoría del grado de fibrosis. Asimismo, los pacientes que recibieron semaglutida perdieron más peso que los del grupo de placebo (13 vs. 1%, respectivamente).¹⁶

CONCLUSIONES

La DM en conjunto con las hepatopatías crónicas constituyen una asociación que puede ser frecuente en la práctica clínica y que representa retos específicos, como los cambios en el estilo de vida. El simple hecho de hablar de metas específicas de HbA_{1c} en este grupo de pacientes es complicado; sin embargo, se podría generalizar que sus objetivos deberían ser cercanos a 7%, pero, si su individualización lo permite, las metas podrían ser más estrictas. Existen medicamentos que han mostrado su seguridad en los pacientes con insuficiencia hepática clasificación Child–Pugh A y B.

La coexistencia de EHNA y diabetes mellitus es muy frecuente, por lo que existen fármacos específicos para su uso, como la pioglitazona y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1, y es probable que en el futuro más fármacos tengan indicación en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation: *IDF diabetes atlas*. 10th ed., 2021.
2. **Harris R, Card TR, Delahooke T et al.**: Obesity is the most common risk factor for chronic liver disease: results from risk stratification pathway using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1744–1752.
3. **Kim D, Cholankeril G, Kim S et al.**: Increasing mortality among patients with diabetes and chronic liver disease from 2007 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(4):992–994.
4. **Buse J, Wexler D, Tsapas A et al.**: 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487–493.
5. **Higuera de la Tijera F, Servín CA, Navarro EA et al.**: Uncontrolled glycaemia is the strongest predictive factor of liver-related and cardiovascular death in diabetic patients with cirrhosis. *Diabetes* 2018;67(Suppl 1):2362.
6. **Crowley M, Diamantidis C, McDuffie J, Cameron B, Stanifer J et al.**: Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease. A systematic review. *Ann Int Med* 2017;166(3):191–200.
7. **Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R**: Metaanalysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66–75.
8. **Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M**: Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013;19(15):2298–306.
9. **Niswender K**: Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* 2011;123(4):1941–9260.
10. **Flint A, Nazzal K, Jagielski P, Hindsberger C, Zdravkovic M**: Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:807–814.
11. **Montalvo GI, Chi CLA, García TG**: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ameliorate ascites and peripheral edema in patients with cirrhosis and diabetes. *Hepatology* 2020;72:1880–1882.
12. **Scheen A, Delanaye P**: SGLT2 inhibitors in patients with chronic kidney disease: from clinical trials to guidelines and new prospects for clinical practice. *Rev Med Liege* 2021;76(3):186–194.
13. **Cusi K, Isaacs S, Barb D et al.**: American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528–562.
14. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al.**: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
15. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al.**: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679–690.
16. **Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al.**: A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113–1124.

Usos establecidos y usos potenciales de la albúmina en cirrosis

*Valeria Ailyn Cortés Mollinedo, Graciela Elia Castro Narro,
Aldo Torre Delgadillo*

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es una de las principales causas de muerte en el mundo, décimo segunda en EUA y quinta en México, con tendencia al aumento; dos tercios de los pacientes con enfermedad hepática crónica no son conscientes de su diagnóstico. Se caracteriza por un periodo asintomático prolongado en el que la inflamación persiste y aumenta a medida que progresa la enfermedad. El aumento de citocinas proinflamatorias y moléculas prooxidantes es factor determinante en la disfunción orgánica.¹⁻³

La albúmina es una molécula que sufre cambios estructurales y funcionales a medida que progresa el daño hepático, afectando sus propiedades. El uso de albúmina en CH data de más de 70 años, con eficacia en paracentesis de gran volumen, lesión renal aguda (LRA), síndrome hepatorenal (SHR) y peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Actualmente se evalúan nuevos usos de la albúmina en pacientes descompensados, hospitalizados, postrasplante hepático (TH), otras infecciones diferentes de PBE, hiponatremia y encefalopatía hepática (EH).¹

Historia natural de la cirrosis hepática

El aumento significativo de la presión portal (≥ 10 mmHg) en CH da complicaciones (ascitis, hemorragia variceal, EH, coagulopatía, ictericia, infecciones bacterianas y LRA). La etapa que la precede se conoce como CH compensada. La

progresión ocurre en 5 a 7% de los pacientes por año, y generalmente en presencia de hipertensión portal clínicamente significativa.⁴

La disfunción de la circulación arterial es secundaria a reducción de la resistencia vascular sistémica por vasodilatación, principalmente de la circulación arterial esplácnica. En la CH descompensada la vasodilatación arterial periférica aumenta y la presión arterial debe mantenerse a través de la activación compensatoria de los sistemas vasoconstrictores sistémicos, como el sistema renina–angiotensina–aldosterona (RAAS), el sistema nervioso simpático (SNS), y, en las etapas más avanzadas, la secreción no osmótica. La disminución de albumina sérica es característica de la progresión y se asocia a aumento de mortalidad, con supervivencia a cinco años más baja en pacientes con < 4 g/dL.³ Pacientes con niveles bajos que tienen un evento desencadenante progresan a insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF).¹ En la CH descompensada hay un estado proinflamatorio y prooxidante que conduce a cambios en la molécula de albúmina, afectando sus propiedades.⁵

Albúmina humana

La albúmina humana es una proteína codificada en el cromosoma 4; está formada por hélices que forman dos subdominios (A y B), y tres pares idénticos de ellos se unen para formar la molécula; ésta se sintetiza en el hígado y tiene una concentración de 35 a 50 g/L, con vida media de 20 días.^{6,7} Tiene distintas funciones: mantener la presión oncótica, facilitar el metabolismo, el transporte y la solubilización de moléculas; efectos antioxidantes e inmunomoduladores; estabilizar la permeabilidad capilar y el endotelio vascular, y cumplir con funciones que promueven la homeostasis.⁸

La hipoalbuminemia es característica de la CH, reduciéndose hasta 60 a 80% los niveles por hemodilución, retención de agua y sodio y secuestro de albúmina en el espacio extracelular y el líquido de ascitis.⁹ La disfunción circulatoria y la inflamación ocurren simultáneamente en el paciente descompensado con insuficiencia de múltiples órganos. En este caso, además de aumentar el volumen plasmático, la albúmina aumenta la resistencia vascular periférica y reduce el estado inflamatorio en el paciente con cirrosis.¹⁰

USOS ESTABLECIDOS DE LA ALBÚMINA

Albúmina en pacientes con ascitis

La ascitis es la descompensación más común (de 5 a 10%). La paracentesis abdominal se realiza con fines diagnósticos o terapéuticos. Una única paracentesis de

5 L se puede realizar de forma segura en el paciente con ascitis a tensión resistente a los diuréticos, pero la de gran volumen (> 5 L) aumenta el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis (DCPP), caracterizada por reducción del volumen circulante efectivo, desarrollo de LRA e hiponatremia y muerte. La incidencia de DCPP de gran volumen es de 70%; se previene con albúmina, que debe administrarse a razón de 6 a 8 g por cada litro drenado en la paracentesis > 5 L.^{1,11}

Albúmina en pacientes con lesión renal aguda y síndrome hepatorenal

La fisiopatología implica vasoconstricción renal, que comienza en el hilio y se extiende a la corteza, y es necesaria para mantener el equilibrio en respuesta a la vasodilatación arterial esplácnica. El tratamiento se basa inicialmente con expansión del volumen efectivo con albúmina que puede combinarse con medicamentos vasoactivos como la terlipresina, que es el fármaco vasoconstrictor para el tratamiento del SHR; generalmente se administra una dosis inicial de 0.5 a 1 mg en bolo IV cada 4 a 6 h; la dosis puede aumentar a 2 mg IV en bolo cada 4 a 6 h si hay una reducción de menos de 25% en creatinina (Cr) sérica después de tres días y no se presentan efectos secundarios; la terlipresina debe suspenderse después de un máximo de 14 días de tratamiento sin mejoría en la función renal.¹² La reanimación en SHR–LRA debe ser consistente con la causa y la gravedad de la pérdida de líquidos. En caso de que no haya causa obvia o de SHR–LRA 1A (creatinina < 1.5 mg/dL) o lesión asociada con la infección, se recomienda una dosis de albúmina en infusión de 1 g/kg (máximo 100 g al día) durante dos días. En pacientes con SHR–LRA en etapa superior a 1A se recomiendan vasoconstrictores más albúmina. La albúmina en infusión debe estar a 20 a 40 g al día, idealmente titulada con presión venosa central u otras medidas de volumen sanguíneo, para reducir el riesgo de sobrecarga de líquidos, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Si el SHR se repite al terminar el tratamiento, éste se puede repetir^{1,9,13} (figura 29–1).

Albúmina en peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea es la infección bacteriana más común en pacientes con ascitis, con prevalencia de 10% e incidencia de 7 a 30% entre hospitalizados; un tercio de los pacientes con PBE desarrollarán LRA a pesar de la resolución de la infección; el objetivo de la albúmina en la PBE es prevenir la LRA.⁹ El uso combinado de albúmina y antibióticos en pacientes con PBE reduce la mortalidad y la LRA, particularmente en grupos de alto riesgo (bilirrubina > 4 mg/dL, nitrógeno de urea en sangre > 30 mg/dL y Cr > 1 mg/dl).¹

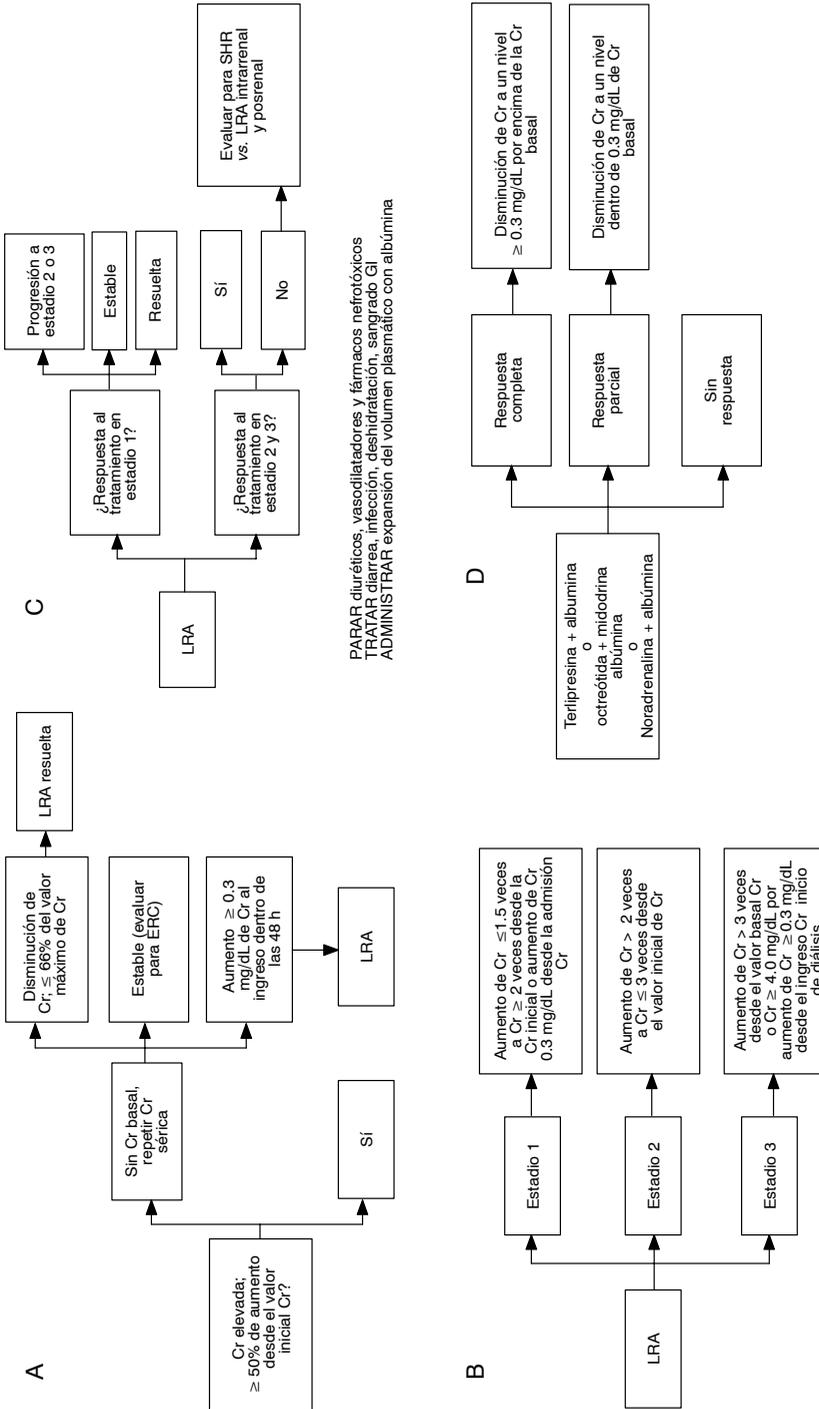


Figura 29-1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento para SHR-LRAA. Diagnóstico de LRA. **B.** Etapa de la LRA. **C.** Diferenciar la LRA. **D.** Tratar la LRA-SHR y la respuesta al tratamiento.

USOS POTENCIALES

Uso de albúmina a largo plazo

El uso a largo plazo de albúmina de forma ambulatoria en descompensados es prometedor, tanto para reducir la mortalidad y la descompensación como para facilitar el manejo de la ascitis. Un uso de 40 g dos veces a la semana por las primeras dos semanas y posteriormente 40 g por semana demostró mejoría en la supervivencia y el control de la ascitis, hubo menos eventos de descompensación y hospitalización, y mejor calidad de vida y supervivencia. Sin embargo, su uso aún no se puede recomendar de forma rutinaria, ya que falta evidencia para definir el grupo más apropiado de pacientes para recibir esta intervención, cómo calcular las dosis, cómo controlarla, y de estudios que evalúen el costo. No se recomienda el uso en descompensados con hipertensión portal con el único propósito de reducir la presión portal.

Albúmina en pacientes hospitalizados por descompensación

No se recomienda el uso de infusiones repetidas de albúmina en pacientes hospitalizados descompensados para prevenir la LRA, la infección o la muerte.

Albúmina en postrasplante hepático

El uso de albúmina en pos-TH con hipoalbuminemia puede considerarse parte del manejo del equilibrio de líquidos, pero no hay evidencia de que mejore los resultados clínicos.¹

Albúmina en lesión renal aguda

El tipo más común de LRA en pacientes con CH descompensada es prerrenal (68%). La LRA intrínseca es principalmente necrosis tubular aguda (NTA). En cuanto a la LRA posrenal, no es común en descompensados y, si se produce, la obstrucción debe corregirse. En pacientes con LRA intrínseca o posrenal no hay evidencia que favorezca el uso de albúmina.^{1,9}

Albúmina en calambres musculares

Se ha informado una reducción en 75% al recibir 100 mL de albúmina a 25%, probablemente por mejora de la función circulatoria. Se puede considerar una in-

fusión semanal en pacientes con CH descompensada con calambres musculares que afectan a la calidad de vida y no han respondido a otras formas de tratamiento.^{1,9}

Albúmina en infecciones distintas de peritonitis bacteriana espontánea

No hay pruebas suficientes para recomendar el uso en pacientes con descompensación e infecciones distintas de PBE; la administración de 1.5 g/kg en el día 1 y 1 g/kg en el día 3 encontró una mejora en la función renal y circulatoria, con reducción del SHR; sin embargo, no se encuentra diferencia en la tasa de mortalidad.¹

Albúmina en hiponatremia

La hiponatremia en pacientes con CH se define como sodio < 130 mEq/L, y suele ser hipervolémica e hipoosmolar, resultado del exceso de líquido libre. El uso de albúmina puede considerarse como adyuvante en el tratamiento de hiponatremia, especialmente para corrección a corto plazo y transitoria; no hay evidencia de que su uso controle la hiponatremia crónica.^{1,14}

Albúmina en encefalopatía hepática

Los estudios actuales han encontrado beneficio en el uso de albúmina como estrategia preventiva o de tratamiento para la encefalopatía hepática, aunque se requieren más estudios para apoyar esta evidencia.¹

Albúmina en falla hepática aguda sobre crónica

La administración temprana en pacientes con CH y descompensación aguda puede reducir el riesgo de ACLF, pero se requieren más estudios. La administración de albúmina puede ser útil como tratamiento complementario en ACLF, pero se necesitan estudios. En el caso de los pacientes con SHR-LRA, el grado de ACLF evaluado por CLIF-C es un predictor de la respuesta al tratamiento con albúmina/terlipresina, por lo que es esencial identificar esta condición temprano para comenzar el tratamiento de forma oportuna.¹

Albúmina en inmunomodulación e inflamación sistémica

El efecto del tratamiento con albúmina sobre su concentración está relacionado con la dosis administrada y la concentración basal de albúmina, por lo que se necesitan estudios para evaluar la dosis requerida en el tratamiento a largo plazo para aumentar y normalizar la concentración de albúmina; el efecto inmunomodulador requiere una dosis adecuada; el tratamiento con albúmina y antibiótico se ha asociado a reducción de citocinas circulantes.¹⁵

El tratamiento a corto y largo plazos de albúmina a dosis altas tiene efectos inmunomoduladores en cirrosis descompensada, pero se requiere más evidencia. El tratamiento mejora la disfunción circulatoria y disminuye los marcadores de inflamación sistémica en descompensados, pero se necesitan estudios para definir el grupo de pacientes que pueden beneficiarse más.¹

Albúmina y ecografía en el punto de atención

La evaluación objetiva del estado de los líquidos es importante. La mala sensibilidad del examen físico convencional ha llevado a un interés en nuevas herramientas no invasivas, como ecografía en el punto de atención (POCUS) para evaluar la hemodinámica con mayor precisión. El papel de la expansión del volumen utilizando albúmina intravenosa, la recomendación general actual de expansión del volumen plasmático con infusión de albúmina (1 g/kg/día) en SHR, es un debate, debido a las consecuencias perjudiciales de la sobrecarga de líquido iatrogénico. La POCUS multiorgánica permite una evaluación rápida y objetiva de la función cardíaca, cerebrovascular y pulmonar y la congestión venosa; se puede realizar al lado de la cama, guiando así la terapia, proporcionando información valiosa sobre la hemodinámica y evitando la sobrecarga de líquido iatrogénico^{16,17} (figura 29–2).

EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL USO A LARGO PLAZO DE ALBÚMINA

En México se realizó un análisis del costo de la enfermedad para comparar el costo por paciente con cirrosis y ascitis sin complicaciones recibiendo tratamiento estándar y el de un paciente tratado con el esquema de infusión intravenosa de albúmina semanal a largo plazo. El análisis económico mostró una reducción neta estimada de 33 417 dólares por paciente al año.¹⁸

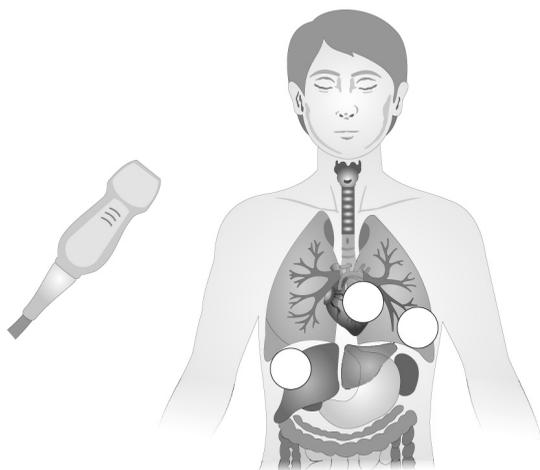


Figura 29–2. Modelo de la evaluación del estado de volumen de fluido evaluado o ecografía en el punto de atención, mostrando las ventas ecográficas representativas.

CONCLUSIONES

La cirrosis es una enfermedad en la que se ha aumentado el conocimiento al igual que en el uso de albúmina y sus propiedades; gracias a esto se tienen indicaciones establecidas sobre su uso en situaciones como paracentesis de gran volumen, PBE y SHR, y usos emergentes en los que se puede decir que:

- En caso de pacientes descompensados es prometedor el uso rutinario de albúmina, al igual que en descompensados con infecciones diferentes de PBE.
- No se recomienda el uso con el único propósito de reducir la presión portal o infusiones repetidas de albúmina en pacientes hospitalizados descompensados con el propósito de prevenir la LRA, infecciones o la muerte.
- Falta evidencia para su uso en pacientes con LRA intrínseca o posrenal, mejora de resultados clínicos postrasplante de hígado y para control de la hiponatremia crónica.
- Se requieren estudios adicionales para respaldar la evidencia: prevención y tratamiento de EH, disminución del riesgo y tratamiento adyuvante de ACLF, inmunomodulación en CH descompensada, disfunción circulatoria y reducción de los marcadores inflamatorios.
- POCUS facilita el manejo individualizado del paciente al permitir la evaluación de la hemodinámica en serie y dirigida a objetivos.

REFERENCIAS

1. **Castro NG, Moctezuma VC, Male VR, Trejo ER, Bosques F et al.**: Position statement on the use of albumin in liver cirrhosis. *Ann Hepatol* 2022;27(4):100708.
2. **Rockey DC, Bell PD, Hill JA**: Fibrosis—A common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015;373(1):96.
3. **Ripoll C, Bari K, García TG**: Serum albumin can identify patients with compensated cirrhosis with a good prognosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(7):613–619
4. **D'Amico G, García TG, Pagliaro L**: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;4(1):217–231.
5. **Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Ginès P et al.**: Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020;69(6):1127–1138.
6. **Moreau R, Claria J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ et al.**: Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020;72(4):688–701.
7. **Quinlan GJ, Martin GS, Herbert TW, McLean E**: Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211–1219.
8. **Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S et al.**: Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomized trial. *Lancet* 2018;391(10138):2417–2429.
9. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406–460.
10. **Kouoh F, Gressier B, Luyckx M, Brunet C, Dine T et al.**: Antioxidant properties of albumin: effect on oxidative metabolism of human neutrophil granulocytes. *Farmacol* 1999;54(10):695–699.
11. **Ginès P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Pánes J et al.**: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94(6):1493–1502.
12. **Mindikoglu AL, Pappas SC**: New developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(2):162–177.e16
13. **China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD et al.**: A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2021;384(9):808–817.
14. **Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ**: Hyponatremia in cirrhosis: an update. *Am J Gastroenterol* 2020;115(11):1775–1785.
15. **Fernández J, Claria J, Amoros A, Aguilar F, Castro M et al.**: Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2019;157(1):149–162.
16. **Koratala A, Ronco C, Kazory A**: Albumin infusion in patients with cirrhosis: time for POCUS-enhanced physical examination. *Cardiorenal Med* 2021;11(4):161–165.
17. **Koratala A, Reisinger N**: Point of care ultrasound in cirrhosis-associated acute kidney injury: beyond inferior vena cava. *Kidney* 2022;10.34067/KID.0005522022.
18. **Moctezuma VC, Castro NG, Simó P, Viayna E, Aceituno S et al.**: Economic evaluation of long-term albumin use in cirrhosis patients from the Mexican healthcare system perspective. *Ann Hepatol* 2022;27(2).

Complicaciones hepáticas durante el embarazo: identificación oportuna y tratamiento

*Rosa Margarita Chávez Ramírez, Ana Isabel Tornel Avelar,
José Antonio Velarde Chávez*

PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo son la hiperemesis gravídica, la colestasis intrahepática del embarazo, la preeclampsia, el síndrome HELLP (*hemolysis*: hemólisis; *elevated liver enzymes*: elevación de las enzimas hepáticas; *low platelets count*: bajo recuento de plaquetas) y el hígado graso agudo del embarazo.
- En la paciente embarazada con síntomas gastrointestinales y alteración de la bioquímica hepática es importante identificar las enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo y las enfermedades hepáticas coincidentales y preexistentes, ya que algunas de ellas requieren tratamiento sintomático y en otras es necesaria la interrupción del embarazo, debido a su elevada morbilidad y mortalidad binaria.
- Las molestias gastrointestinales más comunes durante el embarazo son las náuseas y los vómitos, para los cuales se pueden brindar tratamiento conservador.
- El síntoma cardinal de la colestasis intrahepática del embarazo es el prurito, que afecta principalmente las palmas de las manos y las plantas de los pies.
- El hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad poco frecuente, pero tiene una mortalidad materno-fetal elevada, y su tratamiento consiste en la interrupción de la gestación.

INTRODUCCIÓN

Las diferentes enfermedades hepáticas durante el embarazo requieren un manejo multidisciplinario en colaboración con el hepatólogo, el médico internista y el obstetra.

Cerca de 3% de las mujeres embarazadas tienen alguna complicación hepática durante el embarazo,¹ 80% presentan molestias debido a síntomas originados en el aparato digestivo y 5% sufren una enfermedad más grave que puede afectar de manera adversa el pronóstico materno–fetal.^{2–4} Es posible que entre 3 y 5% de los embarazos⁶ presenten alteraciones del perfil hepático,⁵ de las cuales la más llamativa es el aumento de la fosfatasa alcalina, que se observa en el último trimestre y representa un flujo de las isoenzimas placentarias, con la coexistencia frecuente de hipoalbuminemia por hemodilución materna y disminución de su síntesis; la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa permanecen normales o disminuidas, pero se puede encontrar cierta reducción de la gamma–glutamil transferasa debido a liberación retardada. La presencia de bilirrubinas mayores de 2 mg y la prolongación de tiempos de coagulación necesitan ser investigadas.⁵ Los cambios bioquímicos principales se esquematizan en el cuadro 30–1.^{6,7} Las enfermedades hepáticas durante el embarazo se pueden categorizar en los trastornos que sólo ocurren durante el embarazo, los que ocurren de manera coincidente y los preexistentes (cuadro 30–2). La hiperemesis gravídica, la preeclampsia/eclampsia, el síndrome HELLP, el hígado graso del embarazo y la colestasis intrahepática son las enfermedades específicas del embarazo que pueden causar elevaciones de las pruebas funcionales hepáticas y disfunción hepática.

Cuadro 30–1. Principales alteraciones bioquímicas esperadas durante el embarazo

Prueba de laboratorio	Rango normal
Bilirrubina	Sin cambio o discretamente baja
Aminotransferasas	Sin cambio
Tiempo de protrombina	Sin cambio
Fosfatasa alcalina	Aumento de dos a cuatro veces
Fibrinógeno	Aumento de 50%
Globulinas	Aumento
Gammaglobulinas	Disminución
Alfa feto proteína	Aumento moderado (gemelos)
Leucocitos	Aumentan
Ceruloplasmina	Aumenta
Colesterol	Aumenta dos veces
Triglicéridos	Aumentan
Hemoglobina	Disminuye en la etapa tardía

Cuadro 30–2. Enfermedades hepáticas relacionadas, preexistentes e incidentales durante el embarazo

Relacionadas	No relacionadas preexistentes	Coincidentes
Hiperemesis gravídica	Cirrosis hepática	Hepatitis viral aguda
Colestasis intrahepática del embarazo	Enfermedad hepática autoinmunitaria	Enfermedades biliares
Preeclampsia/eclampsia	Hepatitis B o C	Síndrome de Budd–Chiari
Síndrome HELLP	Enfermedad de Wilson	Hepatotoxicidad por fármacos
Hígado graso agudo del embarazo		

Estos trastornos pueden causar importante morbimortalidad materno–infantil. Sin embargo, también se pueden presentar enfermedades hepáticas crónicas durante el embarazo, como la enfermedad hepática colestásica, la hepatitis autoinmunitaria, la enfermedad de Wilson y la hepatitis viral.^{2,3,6}

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO GENERAL

En la unidad de cuidados intensivos de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en 2012 ingresaron un total de 193 pacientes, de las cuales 47 (24.35%) cursaron con patologías asociadas a hepatopatías, 20 de ellas presentaron síndrome HELLP (42.55%) y 22.27% tuvieron diagnóstico de preeclampsia/eclampsia (43 pacientes), de las cuales 27 pacientes presentaron elevación de las transaminasas y cuatro presentaron hígado graso del embarazo, de las cuales una evolucionó a falla hepática fulminante.² Las tasas de enfermedad hepática están aumentando entre los adolescentes y los adultos jóvenes, en especial la relacionada con el alcohol y la enfermedad de hígado graso no alcohólica, al tiempo que la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha estado disminuyendo.⁸

Un estudio que se llevó a cabo entre 2002 y 2010 demostró que las enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo y la enfermedad de cálculos biliares eran las dos enfermedades hepáticas más comunes que requieren hospitalización, y que las enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo, como el síndrome HELLP y la preeclampsia/eclampsia, además de tener una elevada mortalidad, son las patologías más costosas observadas durante la hospitalización en el embarazo.⁹ Los datos epidemiológicos reportan que las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil corren el riesgo de una morbimortalidad importante debido a las diversas enfermedades hepáticas.

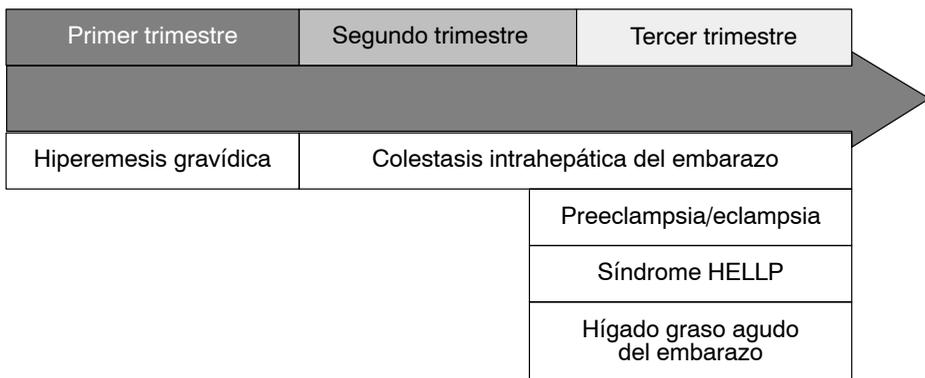


Figura 30–1. Enfermedades hepáticas propias del embarazo.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS RELACIONADAS CON EL EMBARAZO

En la figura 30–1 se muestran los trimestres en los que se presentan las diferentes enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo.

Hiperemesis gravídica

La hiperemesis gravídica (HG) se presenta típicamente en el primer trimestre, y aparece antes que las otras enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo.^{10–12} El vómito suele ser persistente y aparece en el primer trimestre imposibilitando una adecuada hidratación, un balance hidroelectrolítico y un buen estado nutricional, lo cual conlleva a hospitalizaciones frecuentes.^{2,3} Tiene una incidencia que varía de 0.3 a 2% de todos los nacimientos. Por lo general se presenta entre la cuarta y la décima semanas de gestación y se resuelve alrededor de la vigésima semana.¹³ Sin embargo, cerca de 10% de las pacientes con HG continúan con síntomas hasta el momento del parto.^{3,14} La afección epidemiológica de las pacientes con hiperemesis gravídica se presenta con mayor probabilidad en las mujeres jóvenes, no fumadoras y no caucásicas;¹⁴ otros factores de riesgo que se han descrito son historia previa de hiperemesis, embarazo molar previo o actual, diabetes mellitus preexistente, depresión o cualquier enfermedad psiquiátrica, hipertiroidismo, úlcera péptica y asma.¹⁵ Sin embargo, su etiología ha sido muy poco comprendida, aunque la mayoría de los casos incluyen una combinación de factores hormonales, inmunitarios y genéticos. Los estudios han reportado que la eleva-

ción de hormona gonadotrofina coriónica humana estimula la secreción del tubo gastrointestinal y la glándula tiroides. Otros factores propuestos son la elevación de estrógenos, la disminución de prolactina y la sobreactividad del eje hipotálamo–hipófisis–adrenal.^{2,3,10}

Antes del diagnóstico se debe descartar infección del tracto urinario, úlcera péptica, pancreatitis, hipertiroidismo, hipercalcemia y enfermedad de Addison, lo cual se debe hacer por exclusión.^{2,3,11} Las manifestaciones clínicas incluyen náusea y vómito con pérdida de peso $\geq 5\%$ y cetosis.

Puede haber deshidratación, hipotensión postural y taquicardia. La afectación hepática se presenta entre 50 y 60% de las pacientes con HG. Por lo general se observan elevaciones leves de las transaminasas, lo cual —aunque no está bien comprendido— parece relacionarse con la deshidratación, la inanición y las citoquinas derivadas de la placenta.⁷

Otras complicaciones incluyen trastornos hidroelectrolíticos y ácido–base, deficiencia de vitamina B₁ (tiamina) y encefalopatía de Wernicke, psicosis de Korsakoff, anemia y neuropatía periférica por deficiencia de vitaminas B₁₂ y B₆, trombosis y desgarro de Mallory–Weiss. Debido a esto se publicaron los criterios diagnósticos de Fairwather, los cuales incluyen:

1. Vómitos más de tres veces al día.
2. Pérdida de peso.
3. Cetonemia.
4. Desequilibrio hidroelectrolítico.
5. Depleción de volumen.
6. Instalación de los síntomas a partir de las cuatro a ocho semanas con prolongación hasta las 14 a 16 semanas de gestación.¹³

Los efectos de la HG en el feto no son claros, pero se han reportado índices elevados de alteraciones fetales, que incluyen falta de descenso testicular, displasia de cadera y síndrome de Down.^{2,11}

El tratamiento de la HG principalmente es de soporte. Las pacientes deben evitar los elementos desencadenantes que agraven las náuseas y realizar comidas pequeñas y frecuentes, bajas en grasa y con alto contenido de carbohidratos.⁷ Se deben administrar líquidos intravenosos, tiamina, ácido fólico y antieméticos seguros durante el embarazo (ciclizina, prometazina, proclorperazina, clorpromazina, metoclopramida, domperidona, ondansetrón), así como bloqueadores H₂. La prometazina es el fármaco de primera línea, aunque en los casos refractarios se recomienda la prednisolona (de 40 a 50 mg/día) o la hidrocortisona (100 mg cada 12 h); la dosis se debe disminuir gradualmente hasta la resolución del embarazo.

La nutrición enteral es efectiva; en los casos graves la nutrición parenteral total se debe utilizar con precaución.^{2,3,10,11}

Preeclampsia/eclampsia

La preeclampsia es un trastorno definido por la tríada de hipertensión, edema y proteinuria. Afecta a entre 5 y 10% de todas las mujeres embarazadas, y por lo general se presenta al final del segundo trimestre o en el tercer trimestre. En la preeclampsia la hipertensión se define como una presión sistólica mayor de 140 mmHg y una presión diastólica mayor de 90 mmHg, así como la presencia de proteinuria ≥ 300 mg de proteínas en la orina de 24 h.^{2,13} La eclampsia se presenta en alrededor de 1.4% de las embarazadas e incluye las características de la preeclampsia más los síntomas neurológicos, como cefalea, alteraciones visuales, convulsiones y coma. Los factores de riesgo incluyen nuliparidad, extremos de la edad materna, resistencia a la insulina, obesidad e infección. Las alteraciones de laboratorio incluyen elevación de las aminotransferasas y las bilirrubinas menor de 5 mg/dL. La biopsia hepática muestra un depósito sinusoidal de fibrina junto con hemorragia periportal, necrosis de hepatocitos e infarto en los casos graves; estos cambios se deben a la vasoconstricción de la vascularidad hepática. La mortalidad materna puede ir de 15 a 20%; la mortalidad fetal es rara, por lo que se presenta en 1 a 2% de los nacimientos. La morbilidad materno-fetal incluye desprendimiento de placenta, parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal, falla renal materna, edema pulmonar y evento cerebrovascular.

El único tratamiento efectivo es el término del embarazo. Los fármacos utilizados en la preeclampsia incluyen los antihipertensivos, como los bloqueadores de los canales de calcio y la Aspirina® a dosis bajas. El sulfato de magnesio se puede utilizar si se desarrolla eclampsia.^{2,3,6,16,17}

Síndrome HELLP: hemólisis, elevación de las pruebas hepáticas y trombocitopenia

Un cuadro de preeclampsia/eclampsia complicado se presenta en 2 a 12% de los casos (de 0.2 a 0.6%).¹⁸ El síndrome HELLP es un trastorno multisistémico del embarazo que incluye hemólisis, elevación de las transaminasas y trombocitopenia. En cerca de 70% de los casos se presenta durante el tercer trimestre del embarazo. Como parte de su patogénesis se han incluido elevación de citocinas proinflamatorias y vasoespasmo segmentario con daño endotelial vascular.² También en la etiología se ha mencionado que existe anemia macroangiopática asociada a lesión endotelial vascular, depósitos de fibrina en los vasos y activación-consumo de plaquetas, lo cual finalmente conduce a áreas de necrosis y hemorragia del hígado.¹⁶ El cuadro clínico se caracteriza por dolor en el cuadrante superior derecho, náusea, vómito, malestar general y edema con aumento de peso. Los hallazgos de laboratorio incluyen hemólisis, elevación de las bilirrubinas (menos de 5

mg/dL) y de la deshidrogenasa láctica (mayor de 600 UI/L), elevación moderada de la aspartato aminotransferasa y la presencia de necrosis de los hepatocitos, hemorragia periportal y depósitos de fibrina en la histología.^{2,6,16} El diagnóstico se debe realizar rápidamente, debido al riesgo de muerte materno-fetal, y para ello se requiere la presencia de todos los criterios de laboratorio, sea de la clasificación de Mississippi o de la de Tennessee, como son:

- **Hemólisis (H):** lactato deshidrogenasa mayor de 600 U/L, bilirrubina indirecta elevada.
- **Enzimas hepáticas elevadas (EL):** aspartato aminotransferasa > 70 U/L.
- **Plaquetas bajas (LP):** menos de 150 000.¹⁶

La mortalidad materna reportada por síndrome HELLP es de 1%. El único tratamiento definitivo de este síndrome es la finalización del embarazo; después de esto es importante un monitoreo estrecho de la madre, ya que se ha observado que después de 48 h del parto empeoran la trombocitopenia y la elevación de la deshidrogenasa láctica. La transfusión de plaquetas se debe realizar sólo cuando éstas son < 50 000 con sangrado activo o antes del procedimiento quirúrgico, y se debe administrar plasma fresco congelado para la coagulopatía. Se puede apreciar una mejoría con la administración materna de corticosteroides para la madurez pulmonar fetal;^{2,3,5,6,16,17} se debe considerar también una intervención quirúrgica en los casos de ruptura hepática o hematoma subcapsular.¹⁹

Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso del embarazo (AFLP, por sus siglas en inglés) es una enfermedad del embarazo poco frecuente, pero con una mortalidad binaria elevada, la cual ocurre en el tercer trimestre del embarazo; esta patología es una forma reversible de falla hepática aguda y por lo general no es necesario el trasplante hepático.¹ Esta patología es casi exclusiva del tercer trimestre, con una incidencia de 1/10 000 a 1/15 000 embarazos, con una mortalidad materna de 15% y una mortalidad fetal de 20%.^{20,21} Sin embargo, hasta 20% se puede presentar en el periodo posparto.¹ La fisiopatología del AFLP incluye defectos de la betaoxidación mitocondrial fetal de los ácidos grasos; se ha encontrado una asociación con diferentes deficiencias enzimáticas, en especial con la deficiencia de la enzima 3-hidroxi-coenzima-A-deshidrogenasa. Cuando una mujer heterocigota tiene un feto homocigoto con mutación mitocondrial se acumulan ácidos grasos fetales que regresan a la circulación materna, ocasionando acumulación de depósito hepático de grasa con alteración de la función hepática materna.

La presentación clínica del AFLP consiste en el antecedente de náusea, vómito, dolor abdominal, polidipsia y fatiga. La ictericia ocurre de manera frecuente

Cuadro 30–3. Criterios de Swansea

Características clínicas	Vómitos Dolor abdominal Polidipsia/poliuria Encefalopatía
Características de laboratorio	Elevación de bilirrubinas Hipoglucemia Elevación de urea Leucocitosis Elevación de aminotransferasas Elevación de amonio Elevación de creatinina Coagulopatía
Estudios de gabinete	Ascitis Brillantez en el parénquima hepático
Histología	Esteatosis microvascular en la zona 3
Diagnóstico	Seis características o más

y en algunos casos se presenta con hipoglucemia que puede llegar a ser sintomática, encefalopatía hepática y signos de preeclampsia. Los hallazgos de laboratorio incluyen elevación de las aminotransferasas, los leucocitosis y los azoados, y coagulopatía.

La prueba diagnóstica definitiva es la biopsia hepática. Los hallazgos histopatológicos muestran hepatocitos hinchados y pálidos en la zona central, con infiltración grasa microvesicular. El microscopio electrónico también demuestra megamitocondrias e inclusiones mitocondriales paracrystalinas. Aunque la biopsia hepática puede ser muy útil, por lo general no se realiza de manera rutinaria debido a la presencia de coagulopatía. El ultrasonido y la tomografía computarizada no siempre detectan la infiltración grasa hepática, por lo que el diagnóstico de AFLP generalmente se realiza con hallazgos clínicos y de laboratorio basados en los criterios de Swansea (cuadro 30–3), que tienen una sensibilidad de 100% y una especificidad de 57% cuando se presentan seis características o más.²² Debe existir una alta sospecha de esta patología porque con frecuencia se diagnostica erróneamente como preeclampsia o síndrome HELLP. El tratamiento del AFLP implica la finalización del embarazo. Es frecuente que muchas de las alteraciones de laboratorio persistan una semana después del parto; en casos raros las pacientes pueden progresar a falla hepática fulminante con la necesidad de trasplante hepático.^{2,3,5,16}

Colestasis del embarazo

La prevalencia de la colestasis intrahepática del embarazo es de 0.1% en EUA,

1% en la península escandinava, 10% en Chile y 0.7% en Reino Unido. La etiología es multifactorial, por lo que se han asociado factores genéticos (mutación ABCB4, ABCB11, ATP8B1), ambientales y hormonales. Es una enfermedad relativamente benigna para la madre que puede ocasionar parto pretérmino, sangrado intracraneal fetal, distrés fetal intraparto y muerte intrauterina.

Los factores de riesgo para esta patología son la edad mayor de 35 años, la multiparidad, el uso de anticonceptivos orales y el antecedente de colestasis del embarazo.

La morbilidad materna se relaciona con la intensidad del prurito y la subsecuente privación de sueño, pero también se ha reportado hemorragia posparto secundaria a deficiencia de vitamina K. Se presenta con prurito grave, el cual afecta las extremidades y el tronco, principalmente las palmas de las manos y las plantas de los pies, con excoriaciones; no hay erupciones. La recuperación por lo general es completa después del parto. Las pruebas de función hepática (PFH) pueden permanecer alteradas hasta las siguientes cuatro a seis semanas en algunas mujeres.

Los signos clínicos incluyen coluria, anorexia y malabsorción de grasas con esteatorrea y de vitaminas liposolubles. Entre los datos bioquímicos se observa que las transaminasas presentan una discreta elevación (menos de tres veces). Los ácidos biliares totales se encuentran elevados y son marcadores sensitivos para esta condición.

El diagnóstico es de exclusión, y se debe realizar con historia típica de prurito sin erupción cutánea, PFH alteradas, exclusión de otras causas de alteración de PFH, resolución posnatal de síntomas y pruebas hepáticas. Se debe realizar un ultrasonido de hígado, serologías para los virus de las hepatitis A, B (VHB) y C, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimitocondriales para descartar otras causas de prurito y de alteración en las PFH. El *American College of Gastroenterology* y la *European Association for the Study of the Liver* enfatizan la presencia de prurito que se resuelve después del parto y la concentración de ácidos biliares > 10 mmol/L para el diagnóstico.²³ Los niveles de ácidos biliares > 100 mmol/L se relacionan con muerte fetal. El tratamiento materno consiste en la administración de vitamina K (10 mg/día), ya que la colestasis intrahepática disminuye la absorción de vitaminas liposolubles, la cual se inicia en la semana 32 o desde el momento del diagnóstico (si es después de la semana 32). Los emolientes tópicos y los antihistamínicos (clorfeniramina en dosis de 4 mg cada ocho horas o prometazina en dosis de 25 mg por la noche) pueden aliviar el prurito. El ácido ursodesoxicólico (de 10 a 15 mg/kg/día dividida en dos a tres dosis) disminuye la hepatotoxicidad por los ácidos biliares y puede reducir el prurito y la alteración de las PFH. También se ha reportado alivio del prurito con dexametasona de 12 mg por vía oral. En cuanto al término del embarazo, usualmente se induce el parto entre las semanas 37 y 38 del embarazo, y

Cuadro 30—4. Características distintivas de la colestasis intrahepática, el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo⁶

	Colestasis intrahepática	Síndrome HELLP	Hígado graso agudo
% embarazos	0.1% (EUA)	De 0.2 a 0.6%	De 0.005 a 0.01%
Inicio/trimestre	De 25 a 32 semanas	3 o posparto	3 o posparto
Historia familiar	Frecuente	No	Ocasionalmente
Presencia de preeclampsia	No	Sí	50%
Características clínicas	Prurito Ictericia leve Ácidos biliares elevados Vitamina K ↓	Hemólisis Trombocitopenia (< 50 000)	Falla hepática con coagulopatía, encefalopatía, hipoglucemia, coagulación intravascular diseminada
Aminotransferasa	Elevación entre 10 y 20 veces	Leve, elevación entre 10 y 20 veces < 5 mg/dL	De 300 a 500, variable
Bilirrubina	< 5 mg/dL	Infartos hepáticos	< 5 mg/dL o más
Imagen hepática	Normal	Hematomas, ruptura	Infiltración grasa
Histología	Colestasis de leve a moderada, sin necrosis	Necrosis y hemorragia en parches/extensa	Grasa microvesicular en la zona 3
Mortalidad materna	0%	De 1 a 25%	De 7 a 18%
Mortalidad fetal/perinatal	De 0.4 a 1.4%	11%	De 9 a 23%, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, sí
Recurrencia en los embarazos subsecuentes	De 45 a 70%	De 4 a 19%	

el neonato debe recibir vitamina K. El riesgo de recurrencia en los futuros embarazos es de 90%, y estas mujeres deben evitar los anticonceptivos orales que contengan estrógenos.^{2,3,6,11,17,24} Durante el seguimiento el prurito tiende a desaparecer después de 48 h del término del embarazo y se deben realizar PFH cada seis a ocho semanas después del parto para asegurar su resolución; ante la prolongación de las alteraciones se deben descartar las patologías autoinmunitarias y las hepatitis virales crónicas.

En el cuadro 30—4 se presentan algunas de las características particulares de la colestasis intrahepática del embarazo, el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo.

Respecto al abordaje de la patología hepática en el embarazo, es primordial una historia clínica detallada y considerar las características de cada una de las entidades. En la figura 30—2 se muestra el algoritmo para las enfermedades propias del embarazo.

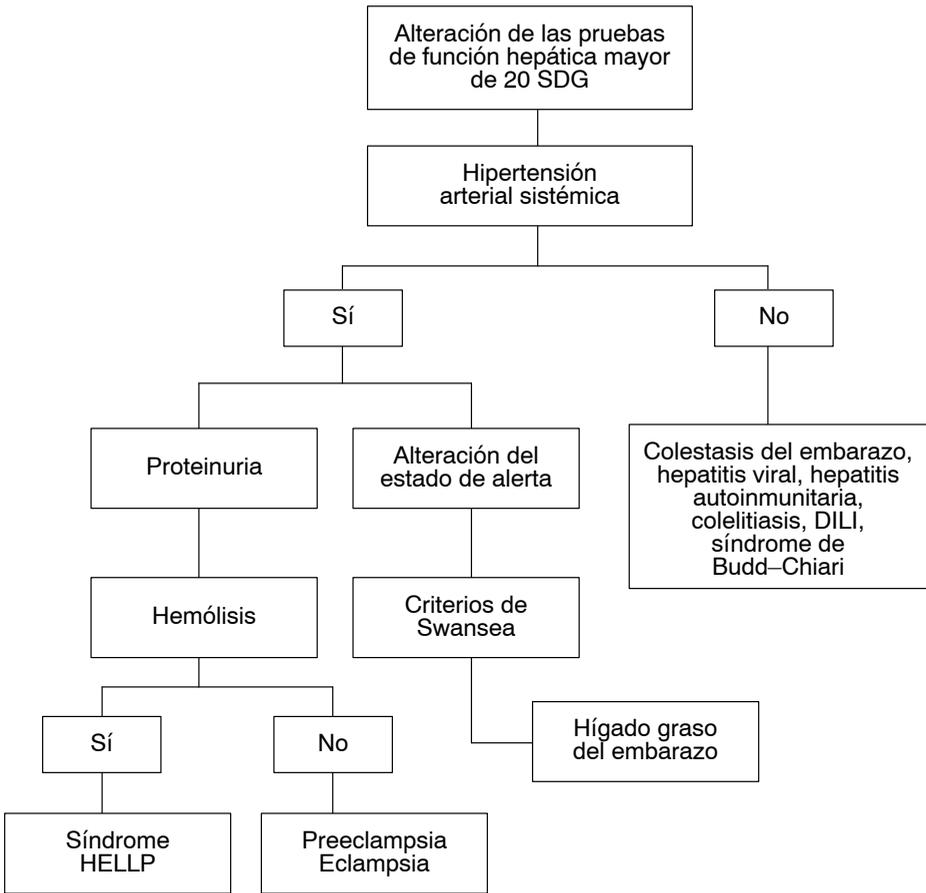


Figura 30–2. Algoritmo de las enfermedades hepáticas del embarazo mayor de 20 semanas de gestación (SDG). DILI: daño hepático inducido por fármacos.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS PREEXISTENTES Y COINCIDENTALES

Hepatitis virales

La hepatitis viral aguda es la causa más común de ictericia durante el embarazo. Es causada por los virus de la hepatitis A, B, C, D y E, el citomegalovirus, el virus de Epstein–Barr y el virus del herpes simple. El curso del embarazo no se ve afectado en la mayoría de las pacientes, excepto cuando se presentan el virus E y el virus del herpes simple diseminado. Los niveles de transaminasas pueden ser >

1 000 UI, pero la fosfatasa alcalina y la gamma–glutamil transferasa con frecuencia son normales. Algunas pacientes pueden presentar colestasis, que es más común ante el virus de la hepatitis A. El curso de la hepatitis crónica es afectado por el embarazo.

- **Virus de la hepatitis A.** La presentación clínica es similar en las pacientes no embarazadas. Su transmisión vertical es rara. La profilaxis con inmunoglobulina es segura durante el embarazo.
- **Virus de la hepatitis B.** La prevalencia durante el embarazo es de 0.1 a 1%. La transmisión vertical ocurre principalmente durante el parto. La *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomienda la terapia antiviral con tenofovir a partir del tercer trimestre cuando la carga viral sea mayor de 200 000 UI/mL. Además, sugiere que en el neonato se administre inmunoglobulina contra el VHB y la vacuna dentro de las 12 h del nacimiento, ya que 95% de la transmisión vertical ocurre durante el parto. La vacuna tiene una efectividad de 85 a 95% para prevenir la infección por VHB y el estado de portador crónico (riesgo de 90% en la infección neonatal). La lactancia no está contraindicada, y los bebés pueden ser amamantados de manera segura una vez que fueron inmunizados.²⁵
- **Virus de la hepatitis D.** Las medidas de prevención para el VHB son efectivas para prevenir la hepatitis D, ya que depende de la coinfección con VHC para su replicación.
- **Virus de la hepatitis C.** Las mujeres embarazadas constituyen un grupo de riesgo para esta infección. La AASLD recomienda realizar el escrutinio de VHC en estas pacientes.²⁶ Su prevalencia durante el embarazo es 0.2 a 3%. La transmisión vertical ocurre durante el embarazo o en el periparto y se presenta en 5% de los casos, incrementándose entre tres y cinco veces si hay coinfección con VIH, influida por la carga viral pero no por el genotipo. La infección crónica activa se asocia a un riesgo aumentado de parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino. No hay un tratamiento seguro ni una vacuna que prevenga la infección por VHC durante el embarazo. La lactancia materna es segura. En el seguimiento posnatal la transmisión vertical se diagnostica con RNA–VHC positivo en dos ocasiones con un intervalo de tres a cuatro meses de diferencia, después de los dos meses del nacimiento o por detección de anticuerpos contra el VHC en los infantes mayores de 18 meses de edad. El tratamiento se debe administrar de manera temprana, ya que reduce el riesgo de infección crónica (de 80 a 50% con tratamiento).
- **Virus de la hepatitis E.** Durante el embarazo puede causar hepatitis fulminante, imitando el hígado graso del embarazo, con un índice de mortalidad de 20%. Es particularmente peligroso si se contrae en el tercer trimestre y la transmisión vertical es menor de 50%.^{2,3,6,27}

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad colestásica crónica que afecta a personas entre los 30 y los 60 años de edad. Se caracteriza por destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos, y es de origen autoinmunitario. Los estudios recientes han sugerido que la cirrosis biliar primaria se asocia a una fertilidad reducida, amenorrea, pérdida fetal repetitiva, endometriosis y falla ovárica prematura, así como empeoramiento de la función hepática durante el embarazo. Sin embargo, la información más reciente sugiere que las mujeres con cirrosis biliar primaria pueden tener embarazos normales. El tratamiento de elección es el ácido ursodesoxicólico (de 13 a 15 mg/kg/día), dado que ha demostrado seguridad durante el embarazo.^{2,17} Esta patología se debe descartar cuando persistan alteraciones de las PFH posparto.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un síndrome colestásico caracterizado por inflamación, fibrosis y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. No hay un tratamiento efectivo, y la única opción para los pacientes con CEP en etapa final es el trasplante hepático. Existen pocos estudios publicados acerca de la CEP en el embarazo, pero su historia natural no se conoce bien. Las pacientes embarazadas con CEP pueden presentar prurito, estenosis biliares y coledocolitiasis; ante estas últimas complicaciones se puede emplear la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con precaución. Se debe utilizar de manera empírica el ácido ursodesoxicólico, ya que además de ser seguro durante el embarazo mejora el pronóstico tanto de los síntomas maternos como de las complicaciones fetales.^{2,6,17}

Hepatitis autoinmunitaria

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) se caracteriza por la destrucción progresiva del parénquima hepático mediada por linfocitos T que puede ocasionar cirrosis. La historia natural de la HAI durante el embarazo no se ha comprendido totalmente, y se cree que es variable. Se han reportado los brotes de HAI durante el embarazo hasta en 21% de los casos, y después del parto los brotes son más frecuentes (52%). Las mujeres embarazadas con HAI son tratadas con una combinación de esteroides y azatioprina, la cual se ha encontrado que tiene efectos teratogénicos en los conejos y las ratas; sin embargo, los estudios más recientes sugieren que la azatioprina y su metabolito no tienen efectos tóxicos en el feto,

por lo que este fármaco fue aprobado para su uso en el embarazo y la lactancia en las guías AASLD de 2019.^{2,6,17} En cambio, el micofenolato de mofetilo y el tacrolimus están contraindicados en el embarazo porque se relacionan con aborto, disfunción renal y parto pretérmino.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo multisistémico del metabolismo del cobre. Los estudios de los efectos de la EW durante el embarazo se limitan a series de casos pequeñas. Se ha propuesto que la EW puede afectar la fertilidad y ocasionar amenorrea, y que el depósito de cobre en el útero puede ocasionar aborto, debido a una mala implantación del embrión. Sinha y col. observaron una alta incidencia de abortos espontáneos recurrentes en mujeres con EW no tratadas, en comparación con la que sí tienen tratamiento. La *Food and Drug Administration* ha aprobado la penicilamina, la trientina y el zinc como tratamiento para la EW. Brewer y col. reportaron que el uso de zinc en 26 embarazos de mujeres embarazadas con EW dio como resultado 24 embarazos saludables, así como un bebé que nació con un defecto cardíaco y requirió cirugía a los seis meses, y un bebé que nació con microcefalia.²

Hígado graso no alcohólico

Se estima que la incidencia de hígado graso no alcohólico en el embarazo es de 10%. Esta patología es considerada una manifestación del síndrome metabólico que resulta de una combinación entre la resistencia a la insulina y lipotoxicidad con disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. En el tercer trimestre aumentan la lipólisis tisular, los triglicéridos y las proteínas de muy baja densidad; estos cambios se relacionan con aumento de la resistencia a la insulina que predisponen al desarrollo de hígado graso no alcohólico. Es importante la vigilancia estrecha de estas pacientes, dado que corren el riesgo de desarrollar diabetes gestacional, preeclampsia y parto pretérmino.²⁸

Cirrosis

Se ha reportado una incidencia de cirrosis de 45 casos por cada 100 000 embarazos. La fertilidad se encuentra disminuida en las mujeres con disfunción hepática, debido a la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis. Sin embargo, la cirrosis no es una contraindicación, ya que el embarazo es bien tolerado si la cirrosis se

encuentra compensada y sin características de hipertensión portal. La presión portal aumenta durante el segundo y el tercer trimestres debido a la expansión del volumen plasmático y la compresión de la vena cava inferior. La incidencia de sangrado variceal reportada en las mujeres embarazadas con cirrosis es de 30%; sin embargo, si ya existían varices antes del embarazo, el riesgo de sangrado aumentó hasta 78%. En todas las embarazadas con cirrosis se debe investigar la presencia de varices esofágicas y hacer una endoscopia en el segundo trimestre. Los betabloqueadores selectivos no son seguros porque puede provocar bradicardia fetal y restricción del crecimiento intrauterino, por esta razón se prefiere el tratamiento con ligadura endoscópica o el uso de betabloqueadores no selectivos, como el nadolol. Se sugiere el término del embarazo por cesárea para evitar el riesgo de sangrado variceal al aumentar la presión portal durante el parto.^{2,6,17,20} Las descompensaciones, como ascitis y encefalopatía, serán manejadas igual que en las pacientes no embarazadas.

MARCADORES NO INVASIVOS Y PREDICTORES DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS DEL EMBARAZO

Se ha estudiado que los predictores, como el modelo para enfermedad hepática en etapa terminal y la clasificación de Child–Pugh, son de utilidad en las pacientes embarazadas. Sin embargo, de las pruebas Fibrosis–4, ALBI y APRI al ser necesario, los parámetros como albúmina y plaquetas y que están relativamente disminuidos durante el embarazo, no pueden tomarse los resultados con exactitud. Las diferentes modalidades para medir la rigidez hepática no son fidedignas, ya que se ha observado que la rigidez hepática aumenta en las mujeres embarazadas sanas y que a su vez la rigidez va en incremento conforme avanzan los trimestres. Por lo tanto, la elastografía de transición no está aprobada por la *Food and Drug Administration* para medir la rigidez hepática en el embarazo.²⁹

CONCLUSIONES

El embarazo es un estado que provoca alteraciones en las hormonas sexuales, lo cual puede conllevar a la aparición de enfermedades que de manera secundaria afecten al hígado, como la hiperemesis gravídica, la preeclampsia, el síndrome HELLP, la colestasis intrahepática y la esteatosis hepática aguda del embarazo. Las enfermedades hepáticas que ocurren durante la gestación constituyen un reto diagnóstico y terapéutico tanto para los ginecólogos como para los gastroenteró-

logos, por lo que su identificación es fundamental para iniciar un tratamiento oportuno y específico. También es importante no olvidar que las diversas hepatopatías crónicas preexistentes y coincidentales pueden influir en el curso del embarazo y en la salud materno-fetal.

REFERENCIAS

1. **Córdoba VS, Pérez RP, Marín DA, Matus VM, Arias GA:** A rare disease presenting post-partum: acute fatty liver of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2021;2021:1–4.
2. **Lee NM, Brady CW:** Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(8):897–906.
3. **Kametas NA, Nelson PC:** Hyperemesis gravidarum, gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008;18(3):69–75.
4. **Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovich N, Pories S:** Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007;193(2):223–232.
5. **Bacq Y, Zarka O, Brechot J, Mariotte N, Vol S et al.:** Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23(5):1030–1034.
6. **Hay JE:** Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47(3):1067–1076.
7. **Brady CW:** Liver disease in pregnancy: what's new. *Hepatology Commun* 2020;4:145–156.
8. **Doycheva I, Watt KD, Rifai G, Abou MR, López R et al.:** Increasing burden of chronic liver disease among adolescents and young adults in the USA: a silent epidemic. *Dig Dis Sci* 2017;62(5):1373–1380.
9. **Ellington SR, Flowers L, Legardy WJK, Jamieson DJ, Kourtis AP:** Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(4):524.e1–524.e7.
10. **Ismail SK, Kenny L:** Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):755–769.
11. **Prusova K, Churcher L, Tyler A, Lokugamage AU:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines: how evidence-based are they? *J Obstet Gynaecol* 2014;34(8):706–711.
12. **Källén B:** Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26(4):291–302.
13. **Fairweather DVI:** Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102(1):135–175.
14. **Bailit JL:** Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3):811–814.
15. **Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B:** Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Part 1):277–284.
16. **Larson AM:** Liver disease in pregnancy. *Clin Perspect Gastroenterol* 2001:351–357.
17. **Benjaminov FS, Heathcote J:** Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2479–2488.
18. **Baxter JK, Weinstein L:** HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(12):838–845.
19. **Grand'Maison S, Sauvé N, Weber F, Dagenais M, Durand M et al.:** Hepatic rupture in hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):

617–625.

20. **Knox TA, Olans LB:** Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335(8):569–576.
21. **Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM:** Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):389–395.
22. **Casey LC, Fontana RJ, Aday A, Nelson DB, Rule JA et al.:** Acute liver failure (ALF) in pregnancy: how much is pregnancy-related? *Hepatology* 2020;72(4):1366–1377.
23. **Xiao J, Li Z, Song Y, Sun Y, Shi H et al.:** Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:1–10.
24. **Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33(6):1012–1021.
25. **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP et al.:** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560–1599.
26. **Chung RT, Ghany MG, Kim AY, Marks KM, Naggie S et al.:** Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD–IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;67(10):1477–1492.
27. **Chilaka VN, Konje JC:** Viral hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:287–296.
28. **Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J et al.:** Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol* 2020;73(3):516–522.
29. **Kushner T, Sarkar M, Tran T:** Noninvasive tests for prognosticating outcomes in patients with chronic liver disease in pregnancy: ready for prime time? *Am J Gastroenterol* 2019; 114(2):209–211.

Enfermedades hepáticas preexistentes: seguimiento y prevención en el embarazo

Raúl Contreras Omaña

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas durante el embarazo son poco frecuentes, con una prevalencia de alrededor de 3% del total de embarazos. Como primer punto, es importante distinguir la enfermedad hepática provocada por el embarazo y sus cambios fisiológicos y hormonales, la hepatopatía aguda ajena al embarazo, pero que se suma a su evolución, y las enfermedades hepáticas crónicas que ya se encontraban presentes en la paciente antes del embarazo, y que deben recibir el seguimiento y el control apropiados (cuadro 31–1).^{1–3} El presente capítulo se enfoca en el tercer grupo. Afortunadamente, la enfermedad hepática crónica en el embarazo es poco común, aunque entre 2005 y 2014 algunas publicaciones reportaron que el porcentaje de mujeres con antecedente de enfermedad hepática crónica que se embarazaron aumentó más del doble, quizá debido a los avances en el tratamiento de las enfermedades hepáticas.⁴ Todavía hace algunos años muchas hepatopatías eran contraindicaciones absolutas para el embarazo, y aunque aún es pobre el desarrollo de guías basadas en evidencia sólida que respalden el manejo en estos casos, debido a su rareza, gracias a la evolución en el control y el tratamiento el embarazo puede ser una posibilidad en pacientes seleccionadas.^{1,3,4}

CONSIDERACIONES INICIALES

En las mujeres con hepatopatía crónica preexistente las consultas y la evaluación

Cuadro 31–1. Clasificación de las enfermedades hepáticas en el embarazo

Relacionadas directamente con el embarazo	Agudas coincidentes con el embarazo	Crónicas preexistentes al embarazo
<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis intrahepática del embarazo • Hígado graso agudo del embarazo • Síndrome HELLP 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis agudas (A, E) • Daño hepático inducido por fármacos o herbolaria • Patologías vasculares (síndrome de Budd–Chiari, trombosis de la vena porta) • Trasplante hepático 	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado graso asociado a disfunción metabólica • Cirrosis e hipertensión portal • Hepatitis virales crónicas (B y C)
<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia y eclampsia • Hiperemesis gravídica 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades de la vía biliar (colecistitis, coledocolitiasis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunitarias del hígado • Hemocromatosis y enfermedad de Wilson

Modificado de la referencia 2.

antes del embarazo se deben enfocar en dejar claros tanto para la paciente como para los médicos los siguientes puntos:

1. Actividad de la enfermedad hepática.
2. Seguridad en el embarazo de los fármacos que la paciente utiliza para el control de la hepatopatía.
3. Los riesgos que la paciente y el producto sufrirán durante el proceso.
4. Necesidad de estudios adicionales y monitoreo extra durante el embarazo.^{1,2}

Muchas veces no es sencillo interpretar los estudios de funcionamiento hepático en la mujer embarazada, principalmente después del segundo trimestre. Es importante recordar que existen estudios tanto de laboratorio como de imagen que presentan cambios fisiológicos normales durante este periodo y otros que en general nunca deben resultar alterados, por lo que sus cambios siempre deben ser investigados² (cuadro 31–2).

Al elegir los estudios de imagen apropiados para evaluar el hígado de una mujer embarazada lo correcto es solicitar los que representan el menor riesgo, como el ultrasonido o la resonancia magnética en casos necesarios.

En muy contadas ocasiones se podría requerir una tomografía computarizada, lo que obviamente involucra una importante exposición a la radiación tanto para el feto como para la madre, por lo que el riesgo–beneficio deben ser estudiados detenidamente.² La biopsia hepática rara vez está indicada durante el embarazo, pero su realización no presenta un mayor riesgo, en comparación con las pacientes no embarazadas.³

Cuadro 31–2. Cambios fisiológicos y patológicos en los estudios de laboratorio y de gabinete durante el embarazo

Cambios fisiológicos	Cambios patológicos
Fosfatasa alcalina: tiende a elevarse debido a la isoenzima de origen placentario	Aminotransferasas: en general se deben mantener en límites normales o discretamente elevados en el embarazo. Un aumento significativo (mayor de dos veces su valor normal) siempre debe ser investigado
Albumina sérica: puede disminuir levemente, debido al aumento de volumen circulante	Gamma–glutamil transferasa: esta enzima se debe mantener normal durante el embarazo. Su elevación debe siempre ser investigada
Pruebas de coagulación: la mujer embarazada presenta actividad procoagulante que se incrementa durante el embarazo de manera moderada (elevación de los factores I, II, V, VII, X, XII y fibrinógeno), así como leve trombocitopenia y aumento de la adhesividad plaquetaria	Bilirrubinas séricas: tienden a mantenerse normales durante el embarazo. Toda elevación debe ser investigada
Ultrasonido hepático y abdominal: el hígado tiende a mantenerse de tamaño normal o discretamente aumentado por congestión; el bazo y la circulación portal no deben mostrar cambios significativos	Ultrasonido hepático y abdominal: son patológicos un hígado hiperecoico, pequeño, nodular y de bordes irregulares, la ascitis, cualquier masa hepática no conocida y el aumento del calibre de la vena porta mayor de 10 mm o esplenomegalia
Alfafetoproteína: normalmente se eleva durante el embarazo, debido a su producción por parte del hígado fetal	Tiempo de protrombina e índice normalizado internacional: se deben mantener normales durante el embarazo. Su elevación debe ser siempre investigada

Elaborada por lo autores con datos tomados de las referencias 2, 3 y 6.

No se debe olvidar que en toda mujer en edad fértil que padezca una hepatopatía crónica es necesario investigar sus planes acerca de un futuro embarazo. Las que no deseen embarazarse pueden emplear métodos anticonceptivos de larga duración, como los dispositivos intrauterinos, los métodos de barrera, los dispositivos de cobre o los anticonceptivos a base de progestina, sobre todo las pacientes con cirrosis compensada. El uso de píldora anticonceptiva combinada oral está contraindicado en la cirrosis descompensada.

Finalmente, una adecuada asesoría nutricional experta y la suplementación en estas pacientes son fundamentales antes del embarazo, por lo que siempre hay que considerar el manejo multidisciplinario.⁵ Además, algunos cambios en la exploración física son normales durante el embarazo, como la presencia de angiomata aracniforme y eritema palmar, debido al estado hiperestrogénico durante la gestación, por lo que no deben ser confundidos con estigmas de hepatopatía crónica.⁶

HÍGADO GRASO ASOCIADO A DISFUNCIÓN METABÓLICA

Aunque muchos médicos aún consideran que esta patología es poco grave, la presencia de hígado graso antes del embarazo debe ser considerada como un factor de riesgo importante de complicaciones durante el mismo. Su presencia se asocia al desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo (hasta dos veces más riesgo de preeclampsia, en comparación con las mujeres embarazadas sin hígado graso asociado a disfunción metabólica²), diabetes gestacional, hemorragia posparto y parto pretérmino, y esto se relaciona de manera independiente con el índice de masa corporal. La búsqueda intencional de hígado graso está indicada en las pacientes con un índice de masa corporal > 30 que desean embarazarse, aunque dicha medida se debe extender también a las pacientes con otros factores de riesgo metabólico, como diabetes mellitus o hipertensión. En las mujeres con hígado graso asociado a disfunción metabólica el riesgo de complicaciones durante el embarazo también aumenta, debido a la presencia de las frecuentes comorbilidades asociadas al fenotipo metabólico, y tanto la obesidad como la hipertensión y la diabetes pueden provocar efectos adversos directos por sí mismas o porque están combinadas entre sí. Por ello el manejo multidisciplinario de las pacientes con hígado graso que se embarazan es fundamental, considerando un equipo que incluya ginecólogo, hepatólogo o gastroenterólogo, endocrinólogo, anestesiólogo obstétrico y especialista en nutrición.^{2,5}

CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL

Aunque las mujeres con cirrosis en etapas más avanzadas de insuficiencia hepática (clasificación de Child–Pugh B o C) suelen no lograr un embarazo debido a los trastornos hormonales y nutricionales asociados, las pacientes con clasificación Child–Pugh A muchas veces pueden embarazarse, lo que las vuelve candidatas a un seguimiento más estrecho que el habitual. El embarazo en las mujeres con cirrosis es poco común debido a una alta frecuencia de anovulación u ovulación irregular, abarcando menos de 1 por cada 6 000 embarazos.¹ La presencia de cirrosis e hipertensión portal se asocia a un riesgo incrementado de hemorragia durante el embarazo, debido a un aumento del volumen circulante y del gasto cardíaco, a una reducción de la resistencia vasculares sistémicas y a una cada vez mayor compresión de la vena cava por parte del útero gestante.^{1,2} Lo anterior lleva a un incremento de la presión portal, con la consecuente aparición de nuevas varices esofágicas o del agrandamiento de las ya existentes.² Unos estudios retrospectivos relativamente recientes incluyeron a más de dos millones de mujeres embarazadas, y reportaron que la presencia de cirrosis se asoció a un riesgo incre-

mentado de complicaciones, como preeclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacer y muerte neonatal.¹ Algunos artículos sugieren calcular la puntuación para enfermedad hepática en etapa terminal antes y en el momento del embarazo, ya que cuanto mayor es la puntuación más aumenta el riesgo de complicaciones de origen hepático durante el embarazo, con un punto de corte ≥ 10 y una sensibilidad y una especificidad de hasta 83% para predecir descompensación. Hasta 10% de las mujeres con cirrosis que se embarazan presentan descompensación hepática durante la gestación.^{1,3,6}

En las mujeres con antecedente conocido de cirrosis que se embarazan la complicación más común y grave es la hemorragia variceal, por lo que se debe realizar una endoscopia para la búsqueda y la ligadura de las varices esofágicas antes del embarazo y durante el segundo trimestre; los niveles de plaquetas menores de 110×10^9 tienen una sensibilidad de 78% y una especificidad de 89% para predecir la presencia de varices en estas pacientes.^{3,6} Si la paciente ya recibía manejo con betabloqueadores no selectivos (propranolol, nadolol), éstos deben continuar durante toda la gestación como profilaxis contra la hemorragia por hipertensión portal.^{2,6} En caso de hemorragia variceal, además de la ligadura endoscópica se indica el tratamiento con análogos de la somatostatina por vía intravenosa (octreótida), ya que éstos no se han asociado a desenlaces fetales adversos. El uso de terlipresina o vasopresina debe ser evitado, pues se asocian a isquemia uterina y complicaciones materno-fetales.³ Una complicación rara de la cirrosis durante el embarazo consiste en el desarrollo y la ruptura de aneurismas esplénicos, lo cual sucede principalmente debido a la circulación hiperdinámica y a la derivación circulatoria provocada por la presión del útero gestante. Esta complicación es difícil de sospechar y diagnosticar, y puede ser catastrófica tanto para la madre como para el feto. La ruptura de estos aneurismas es más común durante el segundo y el tercer trimestres, y se presenta como un cuadro de dolor abdominal súbito, intenso, acompañado de choque hipovolémico rápidamente progresivo. Históricamente la mortalidad de estos eventos es mayor de 70%, aunque las cifras más recientes reportan una mortalidad de 21%, sobre todo gracias a los avances terapéuticos con ligadura de la arteria esplénica, esplenectomía de emergencia o colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular. Se recomienda buscar intencionadamente la presencia de dichos aneurismas en toda mujer con cirrosis antes del embarazo y en el transcurso del mismo mediante ultrasonido abdominal, sobre todo con técnica Doppler.^{1,5}

El desarrollo de ascitis es poco común durante el embarazo y afecta a sólo 10% de las mujeres con cirrosis que se embarazan. En estos casos el uso de diuréticos, como furosemida o bumetanida, se considera seguro, pero el uso de espironolactona está contraindicado, ya que se ha asociado a un riesgo de feminización del feto masculino.^{5,6} En cuanto a la realización de paracentesis evacuadora, dicho procedimiento está relativamente contraindicado en el embarazo y sólo se debe

realizar en casos de ascitis refractaria de gran volumen que compromete clínicamente a la paciente, y poniendo en una balanza el riesgo–beneficio. La colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular para el control de la ascitis durante el embarazo no está indicada, por lo que en caso de peritonitis bacteriana espontánea el tratamiento se brindará de acuerdo con lo establecido en las guías vigentes.⁵

La encefalopatía hepática es aún más rara, por lo que se presenta en menos de 1% de las pacientes con cirrosis embarazadas. Ante su presencia es necesario buscar los factores desencadenantes y tratarlos intensivamente. El manejo se puede realizar a base de lactulosa, que ha demostrado ser segura en el embarazo. El uso de rifaximina está contraindicado en estos casos, debido a que en modelos animales ha demostrado elevación del riesgo de defectos al nacer, y no existen estudios de seguridad de la L–ornitina/L–aspartato en el embarazo, por lo que su uso aún no puede recomendarse.⁵

HEPATITIS VIRALES CRÓNICAS

La detección temprana y el tratamiento de las hepatitis virales crónicas durante el embarazo merece una mención especial. A toda paciente embarazada se le debe realizar una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) mediante la búsqueda de antígeno de superficie (HBsAg).³ En las pacientes que se sabe que son portadoras de VHB antes del embarazo es recomendable solicitar antígeno e (HBeAg) y una carga viral, e indicar tratamiento en caso de que resulte > 200 000 UI/mL con el fin de reducir al máximo el riesgo de transmisión materno–fetal, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo. El tenofovir disoproxil fumarato ha sido sugerido por la *Society for Maternal–Fetal Medicine* como el antiviral de primera línea contra el VHB en el embarazo.^{3,6} El entecavir y la lamivudina pueden también ser empleados con seguridad durante el embarazo y la lactancia.² La lactancia materna en ausencia de tratamiento debe ser incentivada, ya que le provee inmunoprofilaxis al neonato, aunque la seguridad de mantener los antivirales durante la lactancia es incierta. Todo recién nacido de madre portadora de VHB debe recibir vacunación e inmunoglobulina anti–VHB dentro de las siguientes 12 a 24 h después del parto.^{3,6}

No existe un consenso general en cuanto al virus de la hepatitis C (VHC) en las mujeres embarazadas. Su presencia durante el embarazo en ausencia de cirrosis o descompensación confiere un riesgo mínimo tanto para la madre como para el feto. La transmisión neonatal de VHC es mínima, sucede en 3 a 5% de las mujeres portadoras con RNA positivo, y no hay evidencia de que la vía de nacimiento (parto o cesárea) incremente dicho riesgo, por lo que a la fecha no hay indicación

para iniciar el tratamiento antiviral contra el VHC en las mujeres embarazadas sin descompensación hepática. La lactancia no está contraindicada en las mujeres con infección por VHC. El tratamiento con ribavirina o interferones está contraindicado durante el embarazo debido a su alto riesgo de teratogenicidad y pérdida fetal; en las pacientes que ya la consumían se debe suspender al menos seis meses antes de iniciar el embarazo.^{3,5,6}

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) y la colangitis biliar primaria son dos patologías hepáticas particularmente importantes en este apartado.

Hepatitis autoinmunitaria

El comportamiento clínico de la HAI durante el embarazo puede ser difícil de predecir. Entre 20 y 45% las pacientes pueden presentar exacerbaciones súbitas de la actividad de la enfermedad (*flares*) durante el embarazo y después de él, por lo que lo ideal es ajustar el tratamiento y lograr en la mayor medida posible la remisión de la enfermedad de manera planeada y mantenerla de ese modo durante toda la gestación, ya que dichas exacerbaciones pueden llevar a complicaciones, como parto prematuro o preeclampsia, y descompensación hepática que pudiese terminar en trasplante hepático.¹⁻³ El antecedente de un escaso control de la HAI o la ausencia de tratamiento antes del embarazo se asocian a un mayor riesgo de exacerbaciones durante la gestación;¹ bajo tratamiento el porcentaje de embarazos exitosos a término puede ser de hasta 73%.⁶ Diversos fármacos han mostrado ser seguros durante el embarazo en el tratamiento de la HAI, como son los corticosteroides y la azatioprina, los cuales no deben ser suspendidos e incluso pueden continuar durante la lactancia.² En los hijos de mujeres que recibieron tratamiento con azatioprina se han reportado casos de linfopenia, hipogammaglobulinemia e hipoplasia del timo, los cuales fueron reversibles después del nacimiento sin evidencia de consecuencias a largo plazo.³ El tratamiento con micofenolato de mofetilo no se recomienda en estas situaciones, debido a su alto riesgo de teratogenicidad.¹

Colangitis biliar primaria

Es bien sabido que la colangitis biliar primaria puede tener efectos negativos en la fertilidad, debido a que la colestasis y las alteraciones de las aromatasas hepáti-

cas provocan importantes cambios hormonales, además de que los niveles elevados de ácidos biliares circulantes han mostrado ser directamente tóxicos para la placenta, por lo que lograr un embarazo en estas circunstancias es infrecuente.¹ Los datos acerca del embarazo en pacientes con colangitis biliar primaria son limitados, pero la literatura reporta en general buenos desenlaces una vez logrado el embarazo, siempre que durante la gestación se mantenga el tratamiento con ácido ursodesoxicólico para evitar la progresión de la enfermedad, por lo que hasta 70% de las pacientes con colangitis biliar primaria que se embarazan logran mantener un comportamiento bioquímico estable.¹ Otra complicación frecuente que presentan estas pacientes es el empeoramiento del prurito durante el embarazo, ya que el aumento de los niveles de estrógenos promueve una mayor colestasis, que puede persistir incluso después del embarazo. No hay que olvidar que hasta 60% de estas pacientes pueden sufrir una exacerbación de la enfermedad en el posparto, por lo que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico se debe mantener incluso durante la lactancia, en la cual es seguro.¹

ENFERMEDAD DE WILSON

A pesar de ser poco común, la enfermedad de Wilson no tratada durante el embarazo puede llevar a abortos espontáneos, además de que la infertilidad suele ser una complicación común reportada en la enfermedad.¹ Sin embargo, con un manejo adecuado es posible lograr embarazos exitosos. La quelación adecuada de los niveles de cobre antes del embarazo, con el subsecuente mantenimiento del tratamiento quelante y la revisión frecuente de las pruebas de función hepática y los niveles de cobre y ceruloplasmina durante la gestación, han reportado mejora del pronóstico en estas pacientes.^{1,2} Suele recomendarse la reducción moderada de las dosis de quelante durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, con el fin de no comprometer los requerimientos de cobre del producto.¹

CONCLUSIONES

Aunque tradicionalmente se consideraba que las mujeres con hepatopatías crónicas no podían embarazarse o que el embarazo estaba contraindicado en ellas, los recientes avances en el diagnóstico y el tratamiento de dichas enfermedades, así como su detección en edades más tempranas y una prevalencia cada vez mayor han provocado que estas pacientes deseen embarazarse y en muchas ocasiones lo logren. Por ello el entrenamiento tanto de los gastroenterólogos y los hepatólo-

gos como de los ginecólogos, los anestesiólogos y los neonatólogos en el comportamiento de estas enfermedades durante la gestación y el parto es fundamental. Con el tiempo el pronóstico de estos embarazos ha sido cada vez mejor, con un mayor número de nacidos vivos y una adecuada calidad de vida para las pacientes; la detección temprana de los factores de riesgo y las complicaciones potenciales es clave.

REFERENCIAS

1. **Albright C, Fay E:** Chronic liver disease in the obstetric patient. *Clin Obstet Gynecol* 2020; 63(1):193–210.
2. **Lim E, Mouyis M, MacKillop L:** Liver diseases in pregnancy. *Clin Med* 2021;21(5):e441–e445.
3. **Westbrook R, Dusheiko G, Williamson C:** Pregnancy and liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:933–945.
4. **Frey H:** Liver disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019.
5. **Faulkes R, Chauhan A, Knox E, Johnston T, Thompson F et al.:** Review article: chronic liver disease and pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(3):420–429.
6. **Mikolasevic I, Filipec KT, Jakopcic I, Majurec I, Brncic FA et al.:** Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit* 2018;24:4080–4090.

El COVID-19 y el hígado

Agustina S. Giménez, Manuel Mendizábal

PUNTOS CLAVE

- La alteración del hepatograma ocurre en hasta 60% de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), y suele ser leve.
- El daño hepático relacionado con el COVID-19 es de origen multifactorial, secundario al efecto citopático directo del virus, el daño inmunomediado, la hipoxia o la exacerbación de una enfermedad hepática crónica subyacente.
- Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad grave y de muerte, y su evolución depende de la gravedad de la enfermedad hepática.
- En los pacientes con trasplante hepático la inmunosupresión debe ser manejada con cuidado, y no se recomienda su suspensión completa.
- En los pacientes con cirrosis y los receptores de trasplante hepático la vacunación contra el COVID-19 es fundamental, e inclusive se recomienda una tercera dosis de refuerzo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome agudo respiratorio grave causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es responsable de causar COVID-19, y ha generando una urgencia en

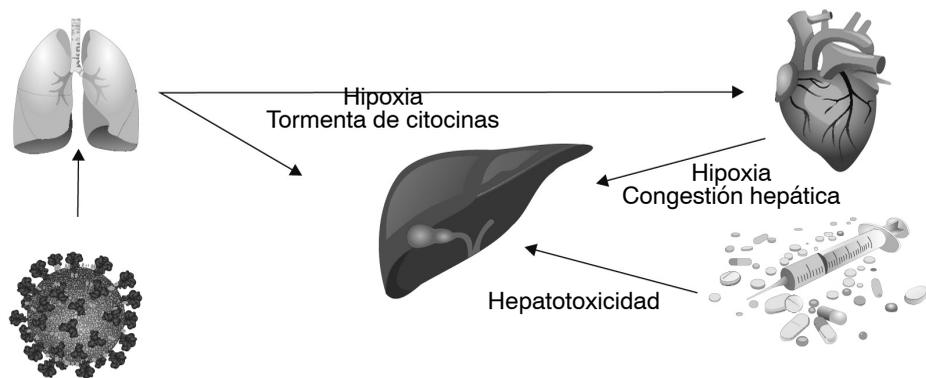


Figura 32–1. Mecanismos de daño hepático relacionados con el COVID–19.

la salud pública mundial. Se propagó rápidamente con un efecto devastador, ocasionando una mortalidad que superó los seis millones de personas a nivel mundial, obligando así al sistema de salud a buscar respuestas terapéuticas y preventivas de manera apremiante.¹

El espectro clínico del COVID–19 abarca desde síntomas respiratorios leves hasta una neumonía grave asociada a distrés respiratorio agudo grave y complicaciones tromboembólicas. Al menos la mitad de los pacientes presentan síntomas digestivos que incluyen diarrea, vómitos y dolor abdominal. La presencia de comorbilidades como obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y edad avanzada se asocia con una mayor tasa de hospitalización, ventilación mecánica y mortalidad.¹

Hasta el momento no están claros la causalidad ni el pronóstico de la afectación hepática durante el curso de la infección por SARS–CoV–2. Se desconoce si el daño hepático agudo responde a la infección viral *per se*, causando daño hepático, si es secundario a hepatotoxicidad farmacológica debida al tratamiento instaurado o si se debe al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o a una combinación de todos estos^{1,2} elementos (figura 32–1).

De ahí que la meta de esta revisión es describir el impacto de la infección por COVID–19 en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y su evolución.

MECANISMO DE DAÑO HEPÁTICO

Se han propuesto diferentes mecanismos de daño hepático relacionados con el COVID–19. Se especula que las interacciones inmunomediadas por células T citotóxicas intrahepáticas y la cascada de citocinas (interleucinas 1 β y 6, interferón

γ y factor de necrosis tumoral α) contribuyen a la desregulación inmunitaria sistémica, asociada a la liberación de proteínas inflamatorias por parte de las células de Kupffer, generando un daño hepático directo.¹

El tipo de daño hepático más reportado es el patrón hepatocelular. Esto es llamativo, dado que los estudios de secuenciación demostraron que el SARS-CoV-2 se une mediante su proteína *spike* a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual se expresa mayormente en la vía biliar en medidas similares a los de las células alveolares, con nula o mínima expresión en los hepatocitos.³ En cambio, el epitelio intestinal y la mucosa colónica y gástrica expresan receptores de enzima convertidora de angiotensina 2, lo cual podría justificar que el SARS-CoV-2 ingrese en la circulación portal, llegando al hígado y provocando así la activación de las células de Kupffer, las cuales al intentar eliminar el virus generan una tormenta de citocinas, hipoxia y daño tisular.⁴

Detectar la infección por SARS-CoV-2 en el tejido hepático durante la breve ventana de enfermedad respiratoria activa es técnica y clínicamente desafiante. En el tracto gastrointestinal se pudieron extraer restos del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa en heces, el cual permanece positivo hasta una semana después de la eliminación viral de los pulmones, con RNA detectable en las biopsias intestinales durante muchos meses después de la resolución de la infección clínica.⁵

En las biopsias hepáticas *post mortem* el SARS-CoV-2 fue detectado por técnica de hibridación *in situ*, evidenciando esteatosis microvacuolar con actividad inflamatoria portal y perilobulillar leve. Esto podría ser consecuencia del daño citotóxico directo por replicación viral secundaria a disfunción orgánica múltiple o a patología basal, como hígado graso no alcohólico.^{2,3}

La colestasis que se presenta en el COVID-19 puede ser secundaria al daño biliar directo o probablemente ser consecuencia del cuadro séptico que pueden presentar estos pacientes. Se han descrito algunos casos de pacientes que desarrollaron una colangiopatía caracterizada como colangitis esclerosante secundaria grave.⁶ Este cuadro se describió principalmente en los pacientes con un cuadro de COVID-19 severo que se desarrolló varias semanas después del diagnóstico de la infección y después de la recuperación pulmonar y hemodinámica. El potencial mecanismo fisiopatológico de estos cuadros incluye la isquemia biliar y la pérdida de los mecanismos de protección hidrofílica que presentan los colangiocitos, inducida por hipotensión, falla respiratoria e inflamación sistémica. Las biopsias hepáticas en estos pacientes describieron la obstrucción de los canalículos biliares, los infartos biliares y la formación de abscesos. Si bien el porcentaje de pacientes que presentaron esta complicación es bajo —menos de 6% en algunas cohortes estadounidenses y europeas—, se evidenció que el daño biliar es tan grave que en dichos pacientes la estancia en la unidad de cuidados intensivos fue más prolongada, tuvieron periodos más prolongados en decúbito prono, recibie-

ron mayores dosis de vasopresores y en ocasiones fue irreversible, de modo que el trasplante hepático constituyó la única opción terapéutica.⁷

Como se aprecia, las alteraciones de las pruebas hepáticas en el curso de la infección por COVID-19 no son infrecuentes; de hecho, en una cohorte prospectiva latinoamericana se describió que 45.2% presentaron algún grado de alteración del hepatograma.⁸ Si bien en la mayoría de los pacientes esta alteración fue leve, su presencia se asoció significativamente a una peor evolución, representada por un mayor número de ingresos en la unidad de cuidados intensivos y una mayor mortalidad, lo cual supondría que la alteración de las enzimas hepáticas podría resultar en marcador de gravedad, aunque esto aún no es del todo claro.⁸

IMPACTO DEL COVID-19 EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

La enfermedad hepática crónica (EHC) está asociada al desarrollo de COVID-19 grave, de modo que la proporción de pacientes con EHC infectados por COVID-19 que requieren terapia intensiva y ventilación mecánica va de 20 a 25%, al tiempo que la mortalidad intrahospitalaria ronda entre 5 y 20%. La causa de muerte preponderante es el síndrome de distrés respiratorio agudo, como en la población general, con sólo 22% de la mortalidad asociada a complicaciones de la cirrosis.⁹

Como se esperaba, la infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar descompensación hepática aguda y falla hepática aguda sobre crónica incluso sin la presencia de síntomas respiratorios. Hasta 58% de los pacientes con cirrosis sin síntomas respiratorios presentaron progresión de la encefalopatía y progresión de la ascitis; la mayor presencia de síntomas gastrointestinales que en el resto de la población se asocia a una peor evolución de la enfermedad.¹⁰ La hepatopatía alcohólica demostró ser un factor independiente de mala evolución, con mayor susceptibilidad de padecer síndrome de distrés respiratorio agudo secundario al COVID-19 grave y el consecuente aumento de la mortalidad, no así las hepatitis virales.¹⁰

Inicialmente se especuló que los pacientes con hepatitis autoinmunitaria que recibían medicación inmunosupresora tendrían un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Una cohorte retrospectiva internacional multicéntrica evaluó el compromiso de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y COVID-19. Este estudio no evidenció una peor evolución de estos pacientes, exceptuando a los que padecían cirrosis. Los pacientes que consumieron inmunosupresores durante el curso de la infección tenían una menor probabilidad de desarrollar hepatitis aguda.¹¹

Se han descrito cuadros de autoinmunidad *de novo* después de la infección por SARS-CoV-2, la cual es bien reconocida actualmente después de la infección aguda y de la vacunación, y podría estar relacionada con el mimetismo molecular inducido por el virus, el cual resulta en el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos a los autoantígenos o citocinas tradicionales si bien la epidemiología es aún incierta y ocurre rara vez, por lo que no se podrían fundar recomendaciones de monitoreo o tamizaje poblacional.⁷

Como se esperaba, la evolución de los pacientes con mayor compromiso hepático es peor. La proporción de falla renal, el requerimiento de terapia intensiva, la falla respiratoria, el choque y la mortalidad son más altos en los pacientes con cirrosis que fueron hospitalizados por COVID-19 que en los pacientes con EHC sin cirrosis.⁹ De igual forma, la mortalidad en los pacientes con cirrosis compensada es similar a la de aquellos con EHC sin cirrosis; sin embargo, la mortalidad en los pacientes con cirrosis descompensada es significativamente mayor que en los individuos con cirrosis compensada⁷⁻⁹ (cuadro 32-1).

La mortalidad en los pacientes con cirrosis y COVID-19 se correlaciona con el grado de enfermedad hepática según la clasificación de Child-Pugh. Por ejemplo, en un estudio de Asia, un puntaje de Child-Pugh mayor de 9 en el momento de diagnosticar infección por SARS-CoV-2 predijo mortalidad, con una sensibilidad de 86% y una especificidad de 94%.¹² En otro estudio de Latinoamérica se analizó a una población de pacientes con cirrosis hospitalizados por COVID-19. En este estudio se describió que el puntaje de CLIF-ACLF era superior al modelo para enfermedad hepática en etapa terminal, la clasificación de Child-Pugh y el *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's* para predecir la evolución de estos pacientes.⁹

El papel que juega la EHC como factor de riesgo durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 no está del todo claro, por lo que el daño hepático durante la infección por COVID-19 como valor pronóstico aún es controvertido.⁴ La EHC acarrea una disfunción inmunitaria asociada que implica hipocomplementemia, menor activación de macrófagos, disfunción leucocitaria y disbiosis intestinal,

Cuadro 32-1. Mortalidad a 30 días en los pacientes con cirrosis y COVID-19

Autor	Población	Sólo hospitalizados	N	Mortalidad
Bajaj	NACSELD	Sí	11/37	30%
Iavarone	Norte de Italia	Sí	17/50	34%
Mendizábal	LATAM	Sí	46/96	46%
Ge	N3C	No	80/8 941	8.9%
Ioannou	Veteranos	No	55/305	18%
Belli	ELITA/ELTR	No	3/1 137	32.7%

NACSELD: *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's*; ELITA: *European Liver and Intestine Transplant Association*; ELTR: *European Liver Transplant Registry*.

umentando la susceptibilidad a infecciones, por lo que no sorprende que estos pacientes, especialmente en estadios de cirrosis avanzada, tengan mayor riesgo de morbimortalidad.⁴ Asimismo, la obesidad y la diabetes mellitus son factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave, y ambas son altamente prevalentes en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Desde una perspectiva epidemiológica, los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico tienen mayor riesgo de cursar con COVID-19 grave; sin embargo, no se sabe si esto se debe a esteatosis hepática o a la superposición de factores de riesgo cardiovascular.⁷ Los datos poblacionales recabados de Corea demostraron una mayor depuración viral en los pacientes con hepatitis B crónica bajo tratamiento con entecavir o tenofovir, con lo cual esta población no presentaría mayor riesgo de COVID-19 grave. En los pacientes con hepatitis C crónica con tratamiento con antivirales de acción directa se sugiere evaluar las potenciales interacciones farmacológicas, sin que sea necesaria la suspensión del tratamiento.⁷

COVID-19 Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Al inicio de la pandemia por COVID-19 se consideró que los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido constituían una población de riesgo para desarrollar COVID-19 grave, pero el tiempo ha demostrado lo controvertido de esta afirmación, ya que el trasplante hepático (TH) y la inmunosupresión asociada no parecen conferir un mayor riesgo que en la población general.⁷ De todas maneras, los receptores de un trasplante de órgano sólido suelen presentar otros factores comórbidos, como diabetes, sobrepeso e insuficiencia renal, tornándolos en una población vulnerable. El efecto de los inmunosupresores en el curso de la infección por SARS-CoV-2 es discutido. Se sabe que el virus produce un desequilibrio en la respuesta del huésped, la cual pareciera ser la responsable de la tormenta inflamatoria durante la infección viral. Se especula que los inhibidores de calcineurina y la diana de rapamicina en células de mamífero podrían tener un impacto en regulación de la respuesta de las células T y de esta manera disminuir la reacción inflamatoria (figura 32-2). Como contrapartida, el micofenolato de mofetilo se asociaría a un mayor riesgo de desarrollar COVID-19, lo cual podría explicarse por el efecto citostático de los antimetabolitos sobre los linfocitos T activados, que sumado al efecto citotóxico del virus generarían mayor linfopenia y una reconstitución inmunitaria aberrante.¹³

VACUNACIÓN CONTRA EL COVID-19

Se han evaluado de manera exitosa diferentes plataformas de vacunas para el COVID-19, demostrando una adecuada respuesta humoral y celular. En consecuen-

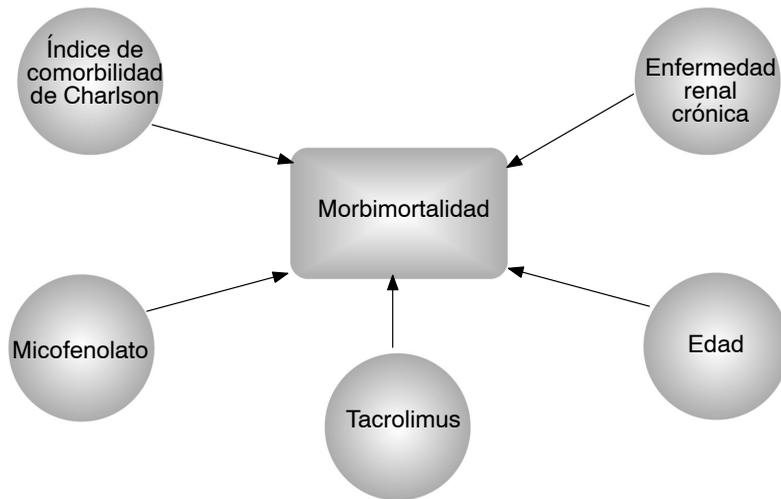


Figura 32-2. Variables que tienen un impacto en el curso de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con trasplante hepático.

cia, se ha logrado disminuir significativamente las formas graves de COVID-19 y la muerte. Los ensayos clínicos que evaluaron estas vacunas no incluyeron a pacientes con cirrosis o trasplante de órgano sólido, por lo que la información en esta población es más limitada y se remite a series de casos o a análisis de registros.¹⁴

Se ha demostrado que los pacientes con cirrosis presentan una seroconversión de inmunoglobulina G anti-*spike* mayor de 85% luego de recibir dos dosis.¹⁵ De igual forma, algunos estudios sugieren que en este grupo de pacientes el título de anticuerpos disminuye más rápidamente que en los sujetos control sanos.^{15,16} Debido a las altas morbilidad y mortalidad que presentan los pacientes con cirrosis y COVID-19, la vacunación en esta población es crucial. Un registro poblacional chileno demostró una disminución significativa de la tasa de internamiento de pacientes con cirrosis luego de completar el esquema de vacunación, evidenciando el impacto positivo de esta estrategia.¹⁷

Como contrapartida, la respuesta humoral a las vacunas de RNA mensajero contra el SARS-CoV-2 en TH evidenció que la detección de inmunoglobulina G anti-*spike* osciló entre 34 y 81% después de dos dosis, y que fue significativamente menor que en la población general.¹⁸ La menor respuesta a la vacuna se ha asociado al uso de micofenolato de mofetilo y a otros factores de riesgo, como la obesidad, la edad avanzada y el intervalo corto entre las dosis.^{18,19} En un estudio de TH en Argentina se reportó que la combinación heteróloga de Sputnik V/Moderna presentó una respuesta humoral significativamente mayor que los regímenes homólogos con vectores virales o virus inactivados.¹⁹ A su vez, la mayo-

ría de los países han optado por administrar una dosis adicional de refuerzo en esta población, incrementando de esta manera la respuesta humoral. A pesar de que el impacto de la vacunación en el TH es positivo, aún se requieren más estudios para definir algunos puntos relevantes en esta población: ¿cuál es el mejor esquema o combinación?, ¿cuál es el intervalo interdosis adecuado?, ¿es necesario disminuir o suspender el micofenolato de mofetilo antes de la vacunación?

CONCLUSIÓN

Las alteraciones de las pruebas hepáticas suelen observarse durante el transcurso de la infección por SARS-CoV-2, aunque son típicamente leves. El daño hepático relacionado con el COVID-19 puede ser debido al efecto citopático directo del virus, el daño inmunomediado, la hipoxia y la exacerbación de una enfermedad hepática crónica subyacente. Los pacientes con cirrosis presentan un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad severa y morir. En los TH la inmunosupresión debe ser manejada con cuidado, y no se recomienda su suspensión completa. Respecto a la vacunación, los esquemas heterólogos que combinan vacunas con vectores virales y RNA mensajero tienen una mayor respuesta inmunitaria. En los pacientes con cirrosis y los receptores de un TH se recomienda una tercera dosis de refuerzo. La prevención y las medidas de cuidado contra el COVID-19 siguen siendo esenciales en los pacientes con enfermedades hepáticas.

REFERENCIAS

1. **Mona A:** COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(3): 309–311.
2. **Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L et al.:** Pathological finding of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420–422.
3. **Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G et al.:** Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020;73(2):451–453.
4. **Martínez MÁ, Franco S:** Impact of COVID-19 in liver disease progression. *Hepatol Commun* 2021;5(7):1138–1150.
5. **Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Monn AM, Stamataki Z et al.:** COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18: 348–364.
6. **Bütikofer S, Lenggenhager D, Wendel GPD, Maggio EM, Haberecker M et al.:** Secondary sclerosing cholangitis as cause of persistent jaundice in patients with severe COVID-19. *Liver Int* 2021;41:2404–2417.
7. **Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, Belli LS, Berenguer M et al.:** Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: an updated EASL position paper. *J Hepatol* 2022.

8. **Mendizábal M, Piñero F, Ridruejo E, Anders M, Silveyra MD et al.:** Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol* 2021;100298.
9. **Mendizábal M, Ridruejo E, Piñero F, Anders M, Padilla M et al.:** Comparison of different prognostic scores for patients with cirrhosis hospitalized with SARS-CoV-2 infection. *Ann Hepatol* 2021;25:100350.
10. **Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd ES, Aloman C et al.:** Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2021;74(3):567-577.
11. **Efe C, Dhanasekaran R, Lammert C, Ebik B, Higuera de la Tijera F et al.:** Outcome of COVID-19 in patients with autoimmune hepatitis: an international multicenter study. *Hepatology* 2021;73(6):2099-2109.
12. **Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd ES et al.:** Preexisting liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS-CoV-2 infection; the APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int* 2020;14(5):690-700.
13. **Colmenero J, Rodríguez PM, Salcedo M, Arias MA, Serrano M et al.:** Epidemiological pattern incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021;74(1):148-155.
14. **Fix OK, Kaul DR, Blumberg EA, Mi HK, Chu J et al.:** AASLD Expert Panel consensus statement: vaccines to prevent COVID-19 infection in patient with liver disease. *Hepatology* 2022;(4).
15. **Bakasis AD, Bitzogli K, Mouziouras D, Pouliakis A, Roumpoutsou M et al.:** Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver diseases. *Viruses* 2022;14(2):207.
16. **Willuweit K, Frey A, Passenberg M, Korth J, Saka N et al.:** Patients with liver cirrhosis show high immunogenicity upon COVID-19 vaccination but develop premature deterioration of antibody titers. *Vaccines (Basel)* 2022;10(3):377.
17. **Díaz LA, Fuentes LE, Lazo M, Kamath PS, Arrese M et al.:** Vaccination against COVID-19 decreases hospitalizations in patients with cirrhosis: results from a nationwide analysis. *Liver Int* 2022;42(4):942-944.
18. **Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ et al.:** Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(11):1008-1016.
19. **Mendizábal M, Ducasa N, Benencio P, Anders M, Cairo F et al.:** Heterologous adenovirus-vector/messenger RNA regimen is associated with improved severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 humoral response in liver transplant recipients. *Hepatol Comm* 2022.

Índice alfabético

A

- aborto espontáneo, 320
 - recurrente, 308
- absceso, 325
- acamprosato, 58
- acetaminofén, 38, 45, 107
- ácido
 - clavulánico, 37, 107
 - fenilacético, 188
 - fenilbutírico, 188
 - fólico, 299
 - obeticólico, 126, 251
 - tranexámico, 197
 - ursodesoxicólico, 34, 43, 44,
125, 251, 303, 307, 320
 - zoledrónico, 248, 249
- acidosis láctica, 41, 280
- adefovir dipivoxil, 87
- afasia, 181
- alcalosis
 - hipoclorémica, 184
 - metabólica, 175
- alcoholismo, 247
- alendronato, 248, 249
- alfametildopa, 39
- alogliptina, 280, 281
- alopurinol, 107
- alteración
 - cognitiva, 177
 - neuropsiquiátrica, 178
 - tiroidea, 87
 - visual, 300
- amenorrea, 123, 307, 308
- amiloidosis, 6, 13, 23, 109, 110,
271
- amiodarona, 38, 40, 41
- amoxicilina, 37, 38, 39, 41, 107
- anemia, 97, 100, 272, 279, 299
 - macroangiopática, 300
 - macrocítica, 52
 - megaloblástica, 52
 - microcítica hipocrómica, 272
- aneurisma
 - aórtico abdominal, 4
 - esplénico, 317

angiogénesis esplácnica, 139
angioma aracniforme, 315
angiosarcoma, 271
anomalía histológica, 5
anorexia, 123, 303
ansiedad, 173
apnea, 21
 obstructiva del sueño, 176
artralgia, 93, 248
artritis reumatoide, 110, 123
artromialgia, 123
ascitis, 2, 3, 4, 8, 12, 14, 50, 74,
 133, 135, 136, 138, 140, 153,
 156, 189, 196, 208, 214, 215,
 229, 237, 239, 240, 250, 271,
 281, 285, 286, 289, 302, 309,
 315, 317, 318, 326
 intratable, 150
 por cirrosis descompensada, 154
 refractaria, 149, 151, 157, 191,
 193, 205, 206, 207, 210, 318
asma, 298
Aspirina®, 38, 218, 300
astenia, 93
asterixis, 173, 180
ataxia, 111, 180
atresia biliar, 10
azatioprina, 41, 107, 124, 129, 307,
 319

B

baclofén, 58
bacteremia, 13, 108, 164
bazedoxifeno, 243, 248
biliopatía portal, 274
bilirrubinostasis, 56
bradicardia fetal, 309
bradicinesia, 180
Brucella abortus, 109

bulevirtida, 82, 88
bumetanida, 317
busulfán, 41

C

calambre muscular, 289, 290
calcinosis, 111
calcitonina, 248
calcitriol, 247
cálculo biliar, 107, 108
cáncer, 4
 de hígado, 29
 de mama, 251
 hepático, 86
 hepatocelular, 130
captopril, 107
carbamazepina, 107
carcinoma hepatocelular, 9, 17, 25,
 31, 61, 65, 74, 79, 85, 104, 175,
 226, 262
cardiopatía isquémica, 251, 278
carvedilol, 192, 196, 200, 213
cavernoma, 219
cefalea, 248, 300
cefotaxima, 154, 155
ceftriaxona, 155, 157, 197, 200
celulitis, 164
cenicriviroc, 34
cetoacidosis diabética, 281
cetonemia, 299
choque, 56, 327
 distributivo, 142
 hipovolémico, 317
cianoacrilato, 199, 200
ciclizina, 299
ciclosporina, 107
ciprofloxacino, 155, 156
cirrosis, 3, 5, 8, 9, 14, 21, 23, 24,
 25, 34, 41, 49, 50, 52, 56, 65, 67,
 68, 69, 79, 94, 104, 108, 109,

- 122, 124, 134, 137, 149, 150,
161, 171, 172, 174, 180, 183,
189, 195, 196, 224, 225, 226,
228, 230, 241, 246, 247, 251,
262, 264, 271, 273, 274, 278,
292, 307, 308, 314, 316, 317,
318, 326, 328
- biliar primaria, 43, 307
- compensada, 67, 68, 70, 133,
135, 137, 140, 223, 260
- criptogénica, 270
- descompensada, 7, 12, 73, 74,
109, 127, 133, 134, 137, 139,
140, 153, 207, 291, 315
- hepática, 17, 26, 61, 73, 77, 79,
80, 85, 86, 92, 93, 121, 133,
219, 237, 239, 240, 243, 249,
270, 275, 285, 297
- alcohólica, 235
- descompensada, 269
- postrasplante, 95
- miconodular, 54
- citomegalovirus, 110, 303, 305
- claritromicina, 107
- clavulanato, 38, 39, 41
- clindamicina, 107
- clorfeniramina, 303
- clorpromazina, 107, 299
- clorpropamida, 107
- coagulación intravascular disemi-
nada, 108, 304
- coagulopatía, 3, 4, 13, 99, 133, 135,
138, 140, 154, 197, 205, 208,
271, 285, 301, 302, 304
- por consumo, 8, 12
- cocaína, 56
- colangiocarcinoma, 104, 130
- colangiopatía, 325
- inducida por fármacos, 107
- colangitis, 6, 108
- autoinmunitaria, 113
- bacteriana, 12
- biliar, 5
- primaria, 10, 27, 106, 109,
113, 121, 123, 124, 215,
319
- esclerosante
- primaria, 10, 23, 27, 106, 108,
113, 121, 126, 127, 307
- secundaria, 325
- idiopática, 114
- linfocítica, 114
- obliterante fibrosa, 129
- colecistitis, 314
- coledocolitiasis, 107, 108, 307, 314
- colecistitis, 305
- colestasis, 10, 41, 54, 56, 104, 109,
320, 325
- canalicular, 54
- crónica, 44, 126
- del embarazo, 305
- ductular, 54
- extrahepática, 19
- hepatocelular, 53, 103, 107
- inducida por fármacos, 107, 114
- inflamatoria, 106
- intrahepática, 103, 107, 111, 296,
303, 304, 309
- de células falciformes, 109
- del embarazo, 295, 297, 298,
302, 304, 314
- familiar progresiva, 110
- neonatal, 10
- obstructiva, 105
- recurrente benigna, 114
- colestipol, 114
- colestiramina, 44, 114
- coluria, 303
- coma, 172, 173, 180, 300
- hepático, 183
- congestión
- hepática, 23, 109, 324

pulmonar, 208
venosa, 139, 291
constipación, 175, 184
convulsión, 300
COVID-19, 62, 68, 77, 323, 324,
325, 326, 327, 328, 329, 330
crioglobulinemia, 95
criptococosis, 109

D

dabigatrán, 264
daclatasvir, 70, 74
daño
biliar, 325
colestásico, 45
endotelial vascular, 300
hepático, 1, 8, 11, 40, 41, 45, 49,
50, 91, 93, 196, 219, 245, 279,
285, 314, 323, 325, 327, 330
agudo, 133, 134, 135, 137,
324
sobre crónico, 95
alcohólico, 271
crónico por alcohol, 52
idiosincrásico por fármacos,
55
inducido
por fármacos, 37, 38, 41,
42, 43, 56, 97, 107, 305
por medicamentos, 140
por productos herbales, 140
por alcohol, 49, 54
relacionado con paracetamol,
44
hepatocelular, 45, 93
neurológico, 95
renal, 95, 162, 164
agudo, 161
tisular, 141, 325
tubular renal, 87
daptomicina, 155
deficiencia
calórica, 237
de calcio, 245
de hierro, 272
de selenio, 225
de tiamina, 225, 299
de vitamina
A, 110, 239
B₁, 239, 299
B₁₂, 299
B₂, 239
B₆, 239, 299
C, 239
D, 110, 225, 239, 245, 247
E, 110, 225
K, 110, 303
de zinc, 225, 239
déficit
cognitivo, 176
neurológico, 111, 180
demencia, 176
denosumab, 243, 248
depresión, 298
derrame
embólico, 261
pleural, 207
descompensación hepática, 55, 79,
81, 87, 134, 135, 136, 138, 229,
317, 319
aguda, 326
descontrol metabólico, 279
desequilibrio hidroelectrolítico, 299
desgarro de Mallory-Weiss, 299
deshidratación, 150, 161, 164, 174,
175, 299
desnutrición, 74, 162, 187, 236,
237, 240, 280, 281
desprendimiento de placenta, 300
deterioro

hemodinámico, 157
 neurológico, 133
 renal, 152
 dexametasona, 303
 diabetes, 32
 gestacional, 77, 308, 316
 mellitus, 17, 25, 30, 34, 65, 123,
 164, 176, 277, 282, 298, 316,
 324, 328
 diclofenaco, 37, 38
 didanosina, 41
 difenhidramina, 44
 disbiosis, 138, 140, 239
 intestinal, 327
 disfagia transitoria, 192
 disfunción
 cerebral, 171, 176, 179
 circulatoria, 152, 164, 286, 291
 cognitiva, 176
 diastólica, 208, 209
 hepática, 111, 153, 163, 165,
 167, 207, 271, 272, 296, 308
 inmunitaria, 327
 leucocitaria, 327
 metabólica, 5, 7, 30, 314, 316
 hepática crónica, 24
 microcirculatoria, 139
 mitocondrial, 226, 308
 orgánica, 133, 134, 135, 285
 múltiple, 325
 renal, 156, 165, 308
 dislipidemia, 17, 30, 34, 164
 aterogénica, 282
 displasia de cadera, 299
 dispraxia, 173
 distrés
 fetal intraparto, 303
 respiratorio agudo, 324
 dolor
 abdominal, 93, 123, 127, 165,
 301, 302, 317, 324

precordial, 165
 torácico, 192
 domperidona, 299
 ductopenia, 129

E

eclampsia, 296, 297, 298, 300, 305,
 314
 edema, 237, 239, 240, 281, 300
 cerebral, 174, 187
 del tracto porta, 129
 intestinal, 218
 periférico, 280
 pulmonar, 165, 287, 300
 elafibranor, 34
 embarazo molar, 298
 encefalitis, 95
 encefalopatía, 45, 50, 99, 135, 138,
 139, 187, 196, 302, 304, 309,
 326
 de cambios mínimos, 172
 de Wernicke, 299
 encubierta, 172
 episódica espontánea, 175
 hepática, 74, 133, 135, 136, 138,
 140, 150, 152, 171, 172, 173,
 174, 175, 177, 178, 180, 183,
 184, 185, 189, 214, 217, 218,
 223, 225, 229, 230, 236, 240,
 241, 272, 285, 290, 302, 318
 crónica, 187
 mínima, 176
 metabólica, 279
 endometriosis, 307
 enfermedad
 autoinmunitaria, 56, 123, 319
 del hígado, 40, 121, 129, 314
 biliar, 10, 297
 autoinmunitaria, 271

- cardiovascular, 17, 31, 278, 279, 324
- colestásica, 111, 251
 - crónica, 307
 - hepática, 26, 225
- de Addison, 299
- de cálculos biliares, 297
- de Crohn, 109
- de Epstein–Barr, 110
- de Gaucher, 271
- de hígado graso
 - no alcohólica, 297
 - no alcohólico, 29, 33
- de Hodgkin, 109
- de la vía biliar, 314
- de Wilson, 11, 40, 297, 308, 314, 320
- del hígado, 6
- del tracto biliar, 40
- gastrointestinal, 111
- genética, 220
- granulomatosa, 5
- hematológica maligna, 94
- hepática, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 14, 29, 30, 33, 56, 63, 65, 69, 74, 87, 124, 130, 142, 145, 151, 173, 183, 190, 226, 229, 262, 279, 282, 295, 296, 297, 314, 317, 327
 - alcohólica, 108
 - autoinmunitaria, 55, 121, 130, 297
 - colestásica, 103, 104, 106, 108, 110, 297
 - crónica, 17, 18, 19, 26, 35, 39, 133, 135, 180, 195, 199, 213, 220, 244, 245, 297, 313, 323, 326, 330
 - avanzada compensada, 216
 - del embarazo, 309
 - de injerto contra huésped, 114
 - del embarazo, 305
 - descompensada, 279
 - grasa no alcohólica, 17, 24, 54, 225
 - metabólica, 56
 - parenquimatosa, 4
 - por alcohol, 49, 50, 52
- hepatocelular, 171, 174
- infecciosa, 5
- infiltrativa, 5, 6, 23, 271
- inflamatoria
 - intestinal, 123, 127, 129
 - sistémica, 110
- inmunitaria, 220
- linfoproliferativa, 109
- metabólica ósea, 243, 251
- ósea, 42, 111
- parenquimatosa renal, 164
- peritoneal, 4
- poliquística, 271
 - hepática, 208
- por hígado graso, 40
- protrombótica, 220
- psiquiátrica, 298
- renal, 208, 264, 278
 - crónica, 17, 161, 329
- respiratoria, 325
- sistémica, 4, 106
- vascular, 5
 - portosinusoidal, 271
 - venooclusiva, 271
 - zoonótica, 92
- entecavir, 87, 318
- eritema palmar, 315
- eritromicina, 107, 198
- eritropoyetina, 100
- ertapenem, 155
- erupción cutánea, 114, 145, 248, 303
- esclerosis hepatoportal, 273

espirolactona, 149, 150, 206,
 280, 317
 esplenomegalia, 125, 271, 272, 274,
 315
 esquistosomiasis, 271
 estado
 de choque, 135, 138
 de coma, 171, 176
 estasis biliar, 129
 esteatohepatitis, 7, 8, 49, 50
 no alcohólica, 17, 25, 30, 33,
 134, 215, 216, 226, 245, 271,
 280
 por alcohol, 53
 esteatorrea, 239
 esteatosis, 5, 6, 8, 21, 26, 34, 49,
 50, 52, 55, 65, 282
 hepática, 19, 20, 23, 24, 25, 29,
 31, 32, 33, 35, 328
 aguda del embarazo, 309
 macrovesicular, 41
 macrovesicular, 53, 56
 microvacuolar, 325
 microvascular, 302
 microvesicular, 39
 estenosis
 biliar, 108, 307
 intrahepática focal, 111
 papilar, 108
 estreñimiento, 175
 estrés
 metabólico, 237
 oxidativo, 44, 55, 58, 308
 etambutol, 39
 etanol, 39
 etidronato, 249
 evento
 cardiovascular, 281
 cerebrovascular, 251, 300
 vascular cerebral, 281
 hemorrágico, 176

isquémico, 176

F

falla
 hepática, 44, 135, 136, 137, 139,
 184, 188, 205, 301, 304
 aguda, 10, 37, 43, 45, 79, 80,
 91, 93, 98, 137, 171
 inducida por fármacos, 44
 sobre crónica, 50, 55, 218,
 290, 326
 fulminante, 297, 302
 orgánica, 133, 135, 136, 137,
 139, 142, 143, 144, 166, 167
 extrahepática, 137, 140
 múltiple, 50, 134, 139, 264
 ovárica prematura, 307
 renal, 133, 137, 138, 139, 165,
 208, 280, 300
 aguda, 199
 respiratoria, 325, 327
 fenitoína, 39, 41, 107
 fenómeno de Raynaud, 111
 fialuridina, 41
 fibrilación auricular, 248, 260, 261
 fibrosis, 1, 41, 49, 50, 95, 104, 122,
 126, 129
 hepática, 21, 22, 24, 26, 30, 86,
 94, 114, 140, 141
 congénita, 271
 pericelular, 54
 periportal, 273
 perisinusoidal, 273
 perivenular, 54
 por alcohol, 54
 fístula arteriovenosa, 271
 fractura, 111
 de cadera, 248
 de vértebra, 248
 en la columna

dorsal, 246
lumbar, 246
por traumatismo, 246
fragilidad, 218, 223, 228, 229, 231,
235, 237, 238, 240, 241
ósea, 111
furosemida, 149, 206, 317

G

gastropatía
hipertensiva portal, 273
portal, 205
gemigliptina, 280
ginecomastia, 150
glecaprevir, 68, 70
glomerulonefritis, 161

H

hemangioendelioma epitelioides,
271
hemangioma, 3
hematoma, 304
subcapsular, 301
hemianopsia, 181
hemocromatosis, 5, 11, 23, 40, 314
hemofilia, 3, 65
hemorragia, 175, 274
del hígado, 300
digestiva, 189
alta, 56
gastrointestinal, 133, 134, 136,
175, 185, 218
inexplicable, 3
periportal, 301
por hipertensión portal, 317
por varices, 271
gástricas, 199

portal hipertensiva, 50
posparto, 303, 316
variceal, 154, 156, 189, 190, 191,
192, 193, 195, 198, 205, 215,
285, 317
aguda, 208, 217
varicosa, 271, 272
heparina, 11
de bajo peso molecular, 219, 261
no fraccionada, 261
hepatitis, 6, 93
A, 314
aguda, 69, 92, 93, 94, 314, 326
de origen indeterminado, 10
alcohólica, 44, 56, 108, 143, 238
aguda, 7, 145
asociada
al alcohol, 49, 55, 57
al consumo de alcohol, 55, 56
autoinmunitaria, 5, 9, 10, 26, 39,
40, 43, 113, 121, 122, 127,
226, 297, 305, 307, 319
B, 9, 56, 63, 75, 77, 81, 85, 86,
297, 314
crónica, 87, 88
C, 56, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68,
70, 75, 76, 81, 297, 314
crónica, 73, 74
colestásica, 41
crónica, 39, 44, 68, 69, 70, 76,
92, 94, 306
D, 81, 306
de interfase, 9, 129
delta, 79
E, 314
fulminante, 79, 183, 306
granulomatosa, 6, 109
inmunoalérgica, 41
isquémica, 56
linfoplasmocítica, 123
por consumo de alcohol, 54

- por virus, 77
 viral, 6, 9, 17, 23, 26, 55, 56, 64,
 67, 69, 79, 106, 114, 123, 245,
 271, 297, 305, 326
 aguda, 43
 B, 70
 C, 70
 crónica, 304, 314, 318
 hepatocarcinoma, 67, 69
 celular, 278
 hepatoesplenomegalia, 4
 hepatolitiasis, 111
 hepatomegalia, 110, 125
 dolorosa, 55
 hepatopatía, 8, 87, 97, 279, 297,
 314
 aguda, 313
 alcohólica, 224, 225, 226, 326
 crónica, 7, 95, 219, 277, 278,
 280, 282, 313, 315, 320
 inducida por fármacos, 123
 isquémica, 40
 hepatotoxicidad, 324
 farmacológica, 324
 por estatinas, 39
 por fármacos, 297
Hepeviridae, 91
 hernia ventral, 4
 herpes zoster, 145
 hidrocortisona, 299
 hidrotórax hepático, 205
 hidroxicina, 44
 hígado graso, 5, 7, 277, 281, 314,
 316
 agudo, 41
 del embarazo, 271, 295, 297,
 298, 301, 304, 314
 del embarazo, 296, 305, 306
 metabólico, 29, 32, 33
 no alcohólico, 7, 41, 308, 325
 hiperbilirrubinemia, 135
 hipercalcemia, 248, 299
 hipercalemia, 150
 hipercapnia, 180
 hipercolesterolemia, 114
 hiperemesis gravídica, 295, 296,
 297, 298, 309, 314
 hiperesplenismo, 272, 274
 hipergammaglobulinemia, 121, 123,
 129
 hipermetabolismo, 239
 hiperparatiroidismo, 245
 hiperpigmentación, 125
 hiperplasia
 nodular
 focal, 273
 regenerativa, 219
 regenerativa nodular, 273
 hiperreflexia, 173, 180
 hipertensión, 257, 282, 300, 316
 arterial, 17, 164
 pulmonar, 205, 208, 209
 sistémica, 305
 portal, 5, 23, 25, 26, 74, 109,
 127, 130, 133, 139, 140, 142,
 149, 167, 171, 172, 174, 175,
 189, 193, 195, 197, 199, 203,
 204, 207, 213, 214, 215, 216,
 217, 220, 230, 258, 259, 260,
 262, 279, 286, 289, 309, 314,
 316
 no cirrótica, 269, 271
 hipertiroidismo, 298, 299
 hipertonía, 180
 hipervitaminosis A, 271
 hipoalbuminemia, 74, 271, 272,
 286, 289, 296
 hipocalcemia, 175, 248
 hipocalemia, 150
 hipocomplementemia, 327
 hipofibrinogenemia, 8, 12
 hipogammaglobulinemia, 319

hipoglucemia, 278, 279, 280, 281, 302, 304
 hipogonadismo primario, 251
 hiponatremia, 150, 152, 165, 197, 199, 207, 285, 287
 crónica, 290, 292
 dilucional, 152
 hipoplasia del timo, 319
 hipopotasemia, 175
 hiporexia, 225
 hipotensión, 56, 325
 postural, 299
 hipovolemia, 138, 174, 175
 hipoxia, 323, 324, 325, 330

I

ibandronato, 248, 249
 ibuprofeno, 187
 ictericia, 45, 50, 55, 93, 98, 99, 104, 108, 110, 125, 127, 135, 138, 140, 219, 272, 285, 301, 304, 305
 obstructiva, 109
 idarucizumab, 264
 inestabilidad
 hemodinámica, 133, 138
 ventilatoria, 133
 infarto, 300
 agudo del miocardio, 281
 biliar, 325
 hepático, 304
 infección
 bacteriana, 109, 128, 136, 141, 142, 164, 285, 287
 del tejido hepático, 3
 del tracto urinario, 164
 nosocomial, 164
 parasitaria, 111
 por COVID-19, 324, 326, 327

 por el virus
 de la hepatitis
 C, 5, 62, 68, 69, 75, 297
 E, 91, 92, 93, 96, 97, 100
 de la inmunodeficiencia humana, 75
 por hepatitis
 B, 39
 C, 39
 viral, 138
 por hongos, 109
 por *Mycobacterium tuberculosis*, 109
 por SARS-CoV-2, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330
 por VIH, 69, 76
 urinaria, 124
 micótica, 281
 viral, 10, 109, 324, 328
 aguda, 135
 crónica, 87
 zoonótica, 92
 infertilidad, 320
 infiltración hepática, 109
 de neutrófilos, 7
 inflamación
 crónica, 245
 hepática, 19, 138
 aguda, 23
 hepatocelular, 121
 lobular, 282
 sistémica, 140, 291, 325
 insuficiencia
 cardiaca, 108, 204, 205, 208, 278, 280, 281
 congestiva, 19, 105
 cardiopulmonar, 4
 hemostásica, 258, 259
 hepática, 74, 79, 129, 141, 171, 280, 281, 316
 aguda, 174

sobre crónica, 133, 134,
135, 136, 138, 140, 286
crónica, 259
fulminante, 107
terminal, 127
orgánica, 135
 extrahepática, 135, 136
renal, 108, 137, 328
 prerenal, 175
respiratoria, 138, 144, 287
valvular cardíaca, 205
insulina, 281
 degludec, 281
 detemir, 281
 glargina, 281
 NPH, 281
 U-300, 281
interferón, 62, 67, 93
 alfa pegilado, 81, 87
intoxicación por acetaminofén, 44
isoniazida, 37, 38, 39, 41
isquemia
 biliar, 325
 uterina, 317

L

L-aspartato, 318
L-ornitina, 318
lactulosa, 318
lamivudina, 75, 87, 318
ledipasvir, 74
leflunomida, 44
leishmaniasis visceral, 271
lesión
 celular, 39
 colestásica, 107
 hepatocelular mixta, 107
 endotelial, 207
 vascular, 300

hepática, 7, 38, 40, 44, 49, 50,
183, 273
 aguda, 138
 colestásica, 107
 inducida por fármacos, 5, 37
hepatocelular, 32, 53
histológica, 6
maligna, 14
quística, 2
renal, 138, 152, 155
 aguda, 12, 135, 150, 152, 154,
156, 161, 162, 163, 191,
193, 217, 259, 285, 289
 crónica, 167
 vascular, 2
leucocitosis, 302
leucopenia, 272
linagliptina, 280, 281
linezolid, 155
linfadenopatía, 109
linfoma, 6
 no Hodgkin, 109
linfopenia, 52, 94, 319, 328
lipotoxicidad, 308
liraglutida, 282
litiasis, 106
lonafarnib, 82

M

macroglobulinemia, 110
malnutrición, 199, 225, 228, 229,
235, 237
masa
 abdominal, 4
 hepática, 8, 315
meropenem, 155
metadoxina, 57
metástasis, 9
metformina, 34, 280
metcilina, 154

metildopa, 37, 38
 metoclopramida, 299
 metotrexato, 38, 41
 mialgia, 248
 micofenolato, 124
 de mofetilo, 100, 308, 319, 328,
 329, 330
 microcefalia, 308
 microtrombo, 142
 midazolam, 214
 midodrina, 166, 288
 mielitis, 95
 mieloma múltiple, 110
 mimetismo molecular, 327
 minociclina, 37, 38, 40, 41, 187
 miopatía, 111
 miositis, 95
 mononeuritis múltiple, 95
 muerte
 intrauterina, 303
 neonatal, 317
Mycobacterium avium, 109

N

nadolol, 191, 196, 213, 309, 317
 naloxona, 114
 naltrexona, 126
 necroinflamación, 1
 necrosis
 del parénquima hepático, 41
 hepática
 aguda, 41
 masiva, 122
 hepatocelular, 122
 tubular aguda, 161, 289
 nefritis intersticial, 161
 nefropatía diabética, 281
 neomicina, 183
 neoplasia, 9, 23, 174

 de células plasmáticas, 110
 intracraneal, 176
 maligna, 111
 vascular maligna, 271
 neumonía, 154, 164, 324
 por aspiración, 144
 neumotórax, 13
 neuralgia amiotrófica, 95
 neuritis vestibular, 95
 neuroinfección, 176
 neuropatía periférica, 95, 299
 neutropenia, 87
 niacina, 41
 nifedipino, 107
 nimesulida, 107
 nitrofurantoína, 37, 38, 40, 41
 noradrenalina, 166, 288
 norepinefrina, 144
 norfloxacino, 156, 157

O

obesidad, 12, 17, 21, 29, 34, 38, 65,
 164, 216, 277, 282, 300, 324,
 328, 329
 mórbida, 3, 4
 sarcopénica, 225, 227, 240
 obstrucción
 biliar, 3, 10, 23, 110, 205
 extrahepática, 12
 de la vena porta, 271
 intestinal, 4
 oclusión vascular, 174, 175
 octeótida, 166, 197, 200, 288, 317
 oftalmoplejía, 111
 ondansetrón, 299
Orthohepevirus, 91
 osteodistrofia, 111
 hepática, 243
 osteomalacia, 244
 osteomielitis, 110

osteonecrosis mandibular, 248
 osteopenia, 248, 250
 osteoporosis, 243, 244, 245, 246,
 247, 248, 249, 250, 251, 252
 oxaliplatino, 41
 óxido nítrico, 142

P

paciente

cirrótico, 141, 203
 con ascitis, 21, 150, 151, 153,
 154, 191, 206, 224, 227, 246,
 286, 287, 291
 intratable, 152
 refractaria, 157, 193, 199, 210,
 229
 con bacteremia, 164
 con cirrosis, 8, 50, 58, 108, 135,
 138, 145, 149, 152, 155, 156,
 157, 161, 162, 163, 164, 176,
 180, 186, 187, 190, 193, 197,
 203, 204, 205, 207, 213, 223,
 224, 225, 226, 227, 229, 230,
 231, 237, 245, 247, 250, 251,
 252, 257, 258, 259, 260, 261,
 262, 263, 264, 265, 271, 273,
 286, 291, 318, 323, 326, 327,
 329, 330
 alcohólica, 196
 compensada, 141, 196, 200,
 315
 descompensada, 74, 134, 135,
 139, 141, 167, 199
 hepática, 64, 97, 214, 217,
 218, 224, 235, 236, 242,
 247, 248, 249, 251
 con claustrofobia, 27
 con coagulopatía, 4, 14
 con colangitis

biliar primaria, 26, 244, 320
 esclerosante primaria, 26
 con colestasis, 103, 109, 110, 111
 con daño
 hepático
 agudo, 134
 crónico, 95, 183
 renal, 87
 con disfunción
 hepática, 157
 metabólica, 161
 con encefalopatía, 187
 crónica, 186
 hepática, 144
 con endocarditis, 164
 con enfermedad
 colestásica, 225, 245
 de hígado graso no alcohólico,
 328
 hepática, 31, 153, 157, 214,
 247, 258, 261, 263, 265,
 330
 autoinmunitaria, 130
 crónica, 26, 39, 138, 140,
 145, 216, 217, 224, 227,
 238, 243, 244, 248, 249,
 285, 324, 326
 descompensada, 126
 grasa no alcohólica, 110
 por coronavirus, 2019, 323
 reumatológica, 94
 con esteatohepatitis no alcohó-
 lica, 328
 con falla
 hepática, 136, 139
 aguda, 98
 renal, 136, 139
 crónica, 69
 con fibrosis, 23
 con fragilidad, 223
 con hemocromatosis, 251

- con hemorragia, 205
 - digestiva alta, 197
 - gastrointestinal, 157
 - por varices esofagogástricas, 197
 - variceal, 210, 229, 230
- con hepatitis
 - alcohólica, 108, 163, 164
 - autoinmunitaria, 26, 326
 - B, 24, 109
 - crónica, 328
 - C, 24, 75, 78, 109
 - crónica, 73, 74, 328
 - crónica, 7
 - viral, 24
 - crónica, 7
- con hepatocarcinoma, 74
- con hepatopatía, 279, 280
 - alcohólica, 226
 - crónica, 19, 92, 278, 279, 280, 281
 - grasa no alcohólica, 30
- con hígado graso, 316
- con hiperemesis gravídica, 298
- con hipertensión
 - arterial sistémica, 192
 - portal, 143, 199, 229, 260
- con hipogonadismo, 251
- con ictericia, 45
- con inestabilidad hemodinámica, 152
- con infección por el virus de la hepatitis
 - B, 79
 - C, 68
- con insuficiencia
 - cardiaca, 153
 - circulatoria, 144
 - hepática, 277, 279, 280, 281, 282
- con lesión renal aguda, 287
- con nefropatía, 164
- con neumonía, 164
- con obesidad, 5, 12, 30, 34, 111, 230, 278
- con peritonitis, 164
 - bacteriana espontánea, 155, 157
- con riesgo de malnutrición, 230
- con rigidez hepática, 19, 189
- con sarcopenia, 223, 225, 228, 229
- con síndrome hepatorenal, 287
- con sobrecarga hídrica, 238
- con trasplante, 69
 - de órgano sólido, 329
 - hepático, 323, 329
- con trastorno por consumo de alcohol, 57
- con trombocitopenia, 13
- con varices esofágicas, 191
- con virus de la hepatitis
 - B, 23
 - C, 23, 237
- diabético, 278, 280
- embarazada, 12, 295
- obeso, 227
- postrasplantado, 97
- trasplantado, 92
- pamidronato, 249
- pancreatitis, 95, 299
 - biliar, 108
- paracetamol, 44
- parálisis de Bell, 95
- parto
 - prematuro, 319
 - pretérmino, 300, 308, 316, 317
- peliosis hepática, 3
- penicilamina, 308
- pentoxifilina, 57
- pérdida fetal repetitiva, 307
- peritonitis bacteriana, 4

espontánea, 138, 140, 149, 154,
157, 164, 191, 197, 204, 217,
218, 285, 287, 290, 318

pibrentasvir, 68, 70

pioglitazona, 33, 34, 280, 282

piperacilina, 154, 155

pirazinamida, 39

polidipsia, 301, 302

poliuria, 302

prednisolona, 57, 143, 299

prednisona, 57, 124

preeclampsia, 295, 296, 297, 298,
300, 302, 304, 305, 308, 309,
314, 317, 319

proclorperazina, 299

prometazina, 299, 303

propafenona, 107

propiltiouracilo, 39

propranolol, 191, 192, 196, 213,
317

proteinuria, 300, 305

prurito, 320

psicosis de Korsakoff, 299

Q

quiste
equinocócico, 3
hepático, 12

R

raloxifeno, 243, 248

rapamicina, 328

replicación viral, 85, 325

resistencia a la insulina, 34, 65, 280,
300, 308

restricción del crecimiento
fetal, 300

intrauterino, 309

retención
de líquido extracelular, 149
de sodio, 149
hídrica, 227, 229

retinopatía pigmentada, 111

ribavirina, 62, 67, 68, 75, 93, 97,
98, 100, 319

riesgo
cardiovascular, 35, 328
de aspiración bronquial, 197
de broncoaspiración, 197
de caída, 224, 247
de carcinoma hepatocelular, 80,
196
de cirrosis, 52
de colangitis, 128
de COVID-19, 328
de déficit de vitamina D, 247
de descompensación
cardiaca, 209
hepática, 262
de disfunción circulatoria pospa-
racentesis, 152, 157, 287
de embolización, 199
de encefalopatía hepática, 205
de enfermedad de transmisión
sexual, 81
de evento isquémico, 261
de falla
cerebral, 167
circulatoria, 167
respiratoria, 167
de fibrosis, 35
hepática, 18, 31
de fractura, 243, 247, 249, 251,
252
de fuga biliar, 10
de hemorragia, 3, 8, 11, 12, 13,
190, 191
intraabdominal, 3

de hepatocarcinoma, 218
 de hipoglucemia, 279, 280
 de infección, 184
 de insuficiencia hepática aguda, 80
 de laceración hepática, 13
 de lesión hepática por medicamentos, 38
 de malignidad hepatobiliar, 109
 de neumonía por aspiración, 164
 de preeclampsia, 316
 de resistencia microbiana, 155
 de sangrado, 190, 206, 208, 209, 257, 258, 259, 261, 279
 incontrolable, 12
 variceal, 204, 309
 de síndrome hepatorenal, 191
 de tromboembolismo, 251
 de trombosis, 260
 hemorrágico, 14
 metabólico, 29, 316
 rifampicina, 39, 114, 126, 184
 rifaximina, 156, 184, 185, 188, 218, 318
 rigidez
 hepática, 19, 21, 22, 23, 24, 30, 190, 196, 213, 215
 muscular, 173
 risedronato, 248, 249
 ritonavir, 82
 ruptura hepática, 301

S

por varices esofagogástricas, 198
 variceal, 138, 140, 193, 198, 205, 210, 214, 215, 218, 269, 274, 309
 agudo, 197, 204
 recurrente, 206
 varicoso esofágico, 263
 sarcoidosis, 109
 sarcopenia, 199, 218, 223, 224, 225, 226, 229, 231, 235, 237, 238, 240, 241
 SARS-CoV-2, 77, 323, 325, 329
 satelitosis, 53, 56
 selonsertib, 34
 semaglutida, 281, 282
 sepsis, 56, 105, 106, 108, 109, 134, 138, 142, 143, 145, 154, 191, 205
 sertralina, 114, 126
 SIDA, 66
 sildenafil, 187
 silimarina, 44
 simvastatina, 199, 217
 síndrome
 agudo respiratorio severo, 323
 colestásico, 107
 de abstinencia, 51
 de Budd-Chiari, 219, 271, 297, 305, 314
 de conductos biliares evanescentes, 41
 de descompensación hepática, 133
 de distrés respiratorio agudo, 326
 de Down, 299
 de encefalopatía portosistémica, 177
 de Fanconi, 87
 de Guillain-Barré, 95
 de hiperamonemia, 186
 de insuficiencia respiratoria aguda, 135, 138

sangrado
 del tubo digestivo, 135, 137
 alto, 156
 gastrointestinal, 164
 hipertensivo portal, 259
 intracraneal fetal, 303

de obstrucción sinusoidal, 41
 de respuesta inflamatoria sistémica, 163, 324
 de Sjögren, 111
 de sobreposición, 113, 121, 125, 128, 129
 HELLP, 295, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 304, 305, 309, 314
 hemofagocítico, 109
 hepatopulmonar, 205
 hepatorrenal, 138, 140, 142, 143, 152, 161, 165, 204, 205, 207, 209, 217, 285
 hiperamonémico, 183
 metabólico, 17, 29, 30, 38, 65, 277, 308
 sitagliptina, 280, 281
 sobrecarga hídrica, 237, 238
 sobrecrecimiento bacteriano, 225
 sobrepeso, 21, 29, 239, 328
 sofosbuvir, 68, 70, 74, 75
 somatostatina, 197, 200
Staphylococcus aureus, 154
 sulfametoxazol, 41, 107, 156
 sulfato de magnesio, 300
 sulpirida, 107

T

tabaquismo, 32, 124, 247, 251
 tacrolimus, 94, 124, 308, 329
 talasemia, 65
 tamoxifeno, 38, 41
 taquicardia, 299
 tazobactam, 154, 155
 telbivudina, 87
 tenofovir, 75, 306
 alafenamida, 87
 disoproxil fumarato, 87, 318
 teriflunomida, 44

teriparatida, 243, 248
 terlipresina, 143, 165, 166, 167, 197, 200, 217, 287, 288, 290, 317
 tetraciclina, 39
 tiamina, 299
 tiroiditis, 95
 autoinmunitaria, 123
 tormenta de citocinas, 324, 325
 toxicidad por fármacos, 108, 135
 translocación bacteriana, 134, 139, 140, 141, 142, 154, 164, 166, 218
 trasplante, 226
 de hígado, 29, 74, 75, 81, 134, 144, 260, 262, 264
 de órgano, 92
 sólido, 94, 98, 100, 328
 hepático, 6, 17, 25, 31, 41, 44, 45, 49, 57, 58, 69, 86, 94, 97, 98, 99, 110, 114, 124, 128, 129, 139, 143, 145, 151, 153, 157, 166, 167, 198, 207, 218, 220, 229, 249, 251, 252, 260, 262, 264, 274, 275, 301, 302, 307, 314, 319, 323, 326, 328
 trastorno
 ácido-base, 299
 autoinmunitario, 5
 cardiovascular, 197
 colestásico, 5
 de la circulación
 hepática, 258
 mesentérica, 258
 de la coagulación, 258
 electrolítico, 175, 176
 hepático
 crónico, 29
 vascular, 258
 hidroelectrolítico, 184, 299
 hipertensivo del embarazo, 316

hormonal, 316
nutricional, 316
por consumo de alcohol, 49, 50, 51
psiquiátrico, 87, 176
vascular del hígado, 258
trauma en la columna, 246
traumatismo craneoencefálico, 176
trientina, 308
trimetoprim, 41, 107, 156
trombocitopenia, 87, 95, 271, 272, 300, 315
tromboembolismo venoso, 259, 260
trombosis, 208, 231, 257, 258, 259, 265, 299
de la arteria hepática, 144
de la vena
 esplénica, 219
 hepática, 175
 porta, 175, 258, 260, 262, 265, 271, 314
mesentérica, 219
portal, 205, 207, 274
venosa
 esplácnica, 217, 219
 portal, 219
 aguda cirrótica, 220
 no cirrótica, 213, 219
 profunda, 248
tuberculosis, 110
 miliar, 109
tumor
 hepático, 8
 maligno, 13
 vascular, 3

U

úlceras pépticas, 298, 299

V

vacunación contra el COVID-19, 323, 328
valproato, 41
vancomicina, 154, 155
varices, 25, 192
 ectópicas
 anorrectales, 273
 duodenales, 273
 sangrantes, 205
 esofágicas, 26, 130, 175, 189, 190, 193, 197, 199, 217, 259, 260, 273, 309, 316, 317
 sangrantes, 198, 200
 esofagogástricas, 196, 200
 gástricas, 199, 200
 gastroesofágicas, 209, 273
vasoconstricción renal, 149, 287
vasodilatación
 arterial esplácnica, 149
 esplácnica, 271
vasoespasmo segmentario, 300
vasopresina, 165, 317
velpatasvir, 68, 70, 74
venopatía portal obliterativa, 219
VIH, 39, 61, 65, 66, 69, 75, 77, 306
virus
 de Epstein-Barr, 303, 305
 de la hepatitis
 A, 303, 305, 306
 B, 23, 43, 73, 75, 79, 80, 85, 140, 145, 303, 305, 306, 318
 C, 23, 43, 61, 65, 67, 69, 73, 75, 76, 140, 226, 303, 305, 306, 318
 D, 305, 306
 delta, 79
 E, 43, 91, 93, 98, 99, 305, 306

de la inmunodeficiencia humana,
68
del herpes simple, 305
vitamina
B₁₂, 52
D, 105, 244, 247, 250, 251
E, 33, 34
K, 208, 245, 260, 303, 304

W

warfarina, 11

X

xantelasma, 125
xantoma, 110, 114

Y

Yersinia enterocolitica, 109

Z

zinc, 308



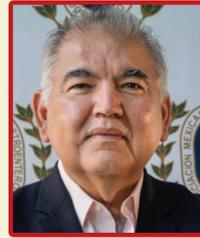
**Jesús Kazuo
Yamamoto Furusho**



**Graciela Elia
Castro Narro**



**María de Fátima
Higuera de la Tijera**



**Marco Antonio
Lira Pedrín**

Las enfermedades hepáticas están entre las principales causas de muerte. Esta obra presenta información actualizada y de vanguardia sobre diferentes campos de la hepatología, y está dirigida tanto a hepatólogos como a gastroenterólogos, médicos en general y estudiantes de medicina; en sus 32 capítulos abarca temas como el hígado graso, daño hepático producido por fármacos o por alcohol, hepatitis, virus de las hepatitis B, C y E, colestasis, ascitis refractaria y peritonitis bacteriana espontánea, cirrosis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, lesión renal aguda, sarcopenia, diabetes mellitus y coagulación en los pacientes con cirrosis, las complicaciones hepáticas durante el embarazo y muchos otros temas cuya lectura, sin duda, será de interés y de ayuda para el personal de salud que con frecuencia atiende a pacientes con este tipo de padecimientos.

ISBN 978-607-741-337-0



9

786077

413370

www.editalfil.com