



Primera Hepatotriología 2021

HEPATOLOGÍA PARA TODOS



Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Dra. Nayelli Cointa Flores García
Dr. José Luis Pérez-Hernández

Primera Hepatotriología 2021

HEPATOLOGÍA PARA TODOS

Conacyt

Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas

Registro: 1900019



Dra. Laura Esthela Cisneros Garza

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Dr. José Luis Pérez-Hernández

Primera Hepatología 2021. Hepatología para todos.

Es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.

Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

1a. edición, 2021

D.R. © Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.

Av. Periférico Sur #4349 Interior 16. C.P. 14210

Colonia Jardines de la Montaña.

Delegación Tlalpan, Ciudad de México.

Teléfonos y fax: (52) (55) 6811-5170 y 71

<http://hepatología.org.mx>

ISBN: 978-607-99125-1-2

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C., por Editorial Arquitónica.

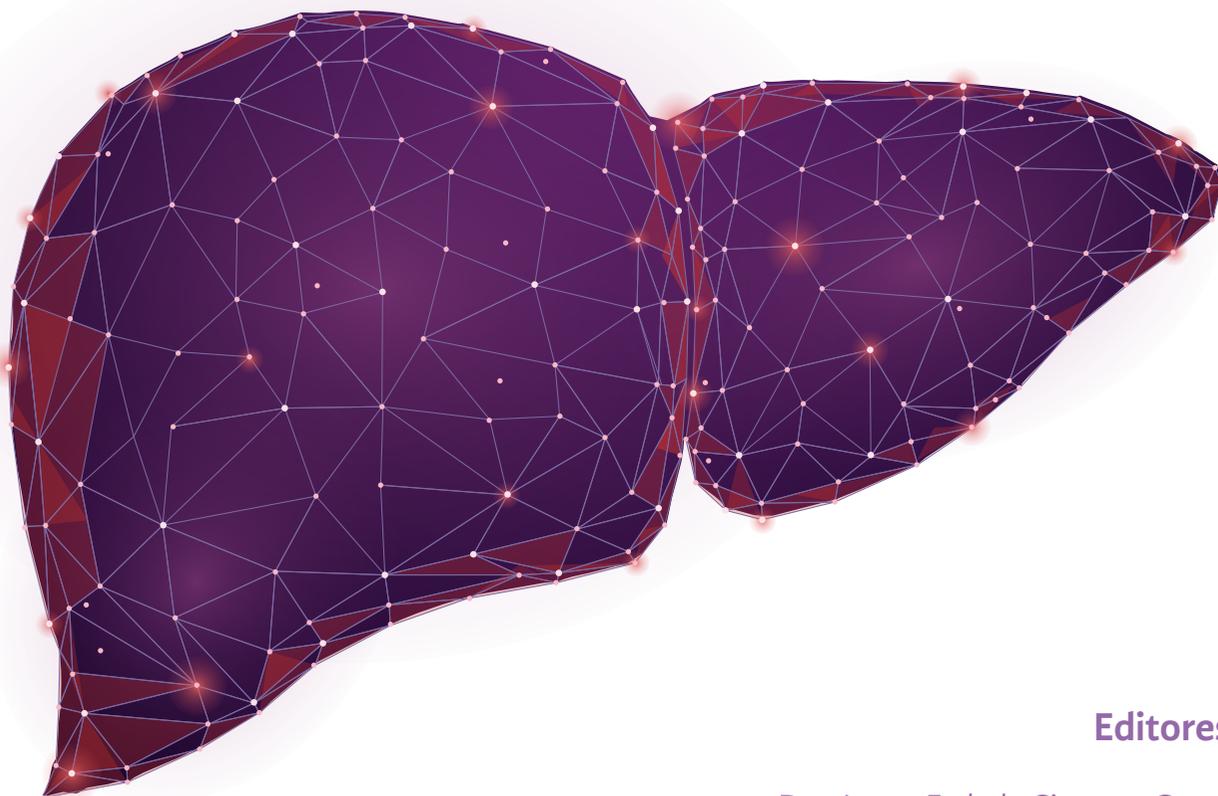
Todos los derechos reservados. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright y bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de la obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reproducción y el tratamiento informático, así como la reproducción de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Impreso en México / *Printed in Mexico*



Primera Hepatotriología 2021

HEPATOLOGÍA PARA TODOS



Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Dra. Nayelli Cointa Flores García
Dr. José Luis Pérez-Hernández

Prólogo

Hepatología, primera edición, aparece como un material de valiosa utilidad, condensa una visión completa de estudios clínicos, muestra un enfoque renovado de investigación en nuestra especialidad, que tiene como propósito poner en manos de la comunidad médica interesada en las patologías hepáticas una herramienta didáctica para los profesionales de primer contacto, así como para especialistas.

Se trata de un compendio fruto del esfuerzo, la dedicación y la visión de todos aquellos expertos que en diversas áreas de la hepatología brindan a través de estas páginas su apoyo y contribución a la salud pública.

Hoy más que nunca, los retos en los tratamientos médicos, el diagnóstico y su impacto en los pacientes son un punto coyuntural, de tal suerte que cumple no sólo con el aporte a la comunidad médica, sino a la salud de la sociedad en su conjunto, misión que la Asociación Mexicana de Hepatología A.C. se ha comprometido a cumplir desde su fundación.

Dividido en tres módulos y 19 capítulos que abarcan desde los conceptos básicos que sirven de guía de práctica para tener una mirada más amplia en cuanto al cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades hepáticas, que puede ser utilizado como una guía completa para tener un punto de partida de investigadores y educadores, referencia que aumenta su valor por la seriedad y el respaldo de todos aquellos que plasmaron sus conclusiones en este eminente trabajo.

En el primer módulo se abordan temas de diagnóstico por laboratorio e imagen, teniendo como punto sustancial la fibrosis y la cirrosis hepática, técnicas de evaluación, así como la importancia del estado nutricional en los pacientes, marcando una brecha en la importancia del manejo de las pruebas de función hepática.

En el segundo módulo se postulan los trastornos por consumo de alcohol y su relación con la enfermedad hepática, esto no es casualidad ni un sesgo causados por un vicio en la decisión, todo lo contrario, ya que de acuerdo con las cifras de la Secretaría de Salud (ssa) el 46% de los casos de cirrosis hepática se asocian al consumo del alcohol, cifra alarmante teniendo en cuenta que las enfermedades del hígado están consideradas como la cuarta causa de muerte a nivel nacional, es por ello que el lector se debe detener para ver los patrones de consumo del alcohol en la República Mexicana, la fisiopatología, biomarcadores

y tratamiento de la hepatitis por alcohol y no menos importantes las hepatopatías por alcohol y trasplante hepático.

El tercer y último módulo de este compendio está dedicado a las hepatitis virales, prevención y manejo de las hepatitis A y E, el tratamiento para la hepatitis crónica B, y las actualidades en el abordaje de la hepatitis C, incluyendo poblaciones especiales y población pediátrica, poniendo énfasis especial en las estrategias de microeliminación para una patología que afecta a miles de personas a nivel mundial.

El contenido se ha curado de una manera adecuada, se ha llevado a cabo un peritado proceso de selección de autores y materiales, conservando un enfoque objetivo al mismo tiempo que ofrece una serie de referencias bibliográficas de gran ayuda para complementar los estudios presentados.

Nuestro afán de trascender a través de obras de alta calidad sigue creciendo día a día, nuestro compromiso es más grande, ya que el mundo evoluciona y cambia a pasos agigantados, para nosotros como médicos es imperativo seguir el ritmo del desarrollo en investigación y tecnología, somos la primera línea de batalla ante las graves situaciones que aquejan a la humanidad, el bienestar como máxima de vida siempre estará presente, de tal suerte que se convierta en ejemplo para futuras generaciones de especialistas.

Deseamos que esta obra sea una herramienta útil para los médicos interesados en el tema, un texto que facilite el aprendizaje, sirva de apoyo; es también una muestra de que no nos vamos a detener, seguiremos avanzando, brindándoles dos hepatotrilogías más que irán enlazando el conocimiento, hasta niveles cada vez mayores en la comprensión de la hepatología.

En la Asociación Mexicana de Hepatología agradecemos al lector, así como a todos y cada uno de los autores asegurando que este sólo es el principio de una serie de publicaciones de gran calidad.

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología





Mesa Directiva

Presidenta

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza
Hospital San José Tec Salud
Monterrey, Nuevo León

Tesorerera

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre del ISSSTE
Ciudad de México

Relaciones Internacionales

Dr. Ignacio Aiza Haddad
Hospitales Ángeles Lomas
Ciudad de México

Vicepresidenta

Dra. Rosalba Moreno Alcantar
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Ciudad de México

Protesorerera

Dra. Eira Cerda Reyes
Hospital Central Militar
Ciudad de México

Vocal

Dra. Nayelli Cointa Flores García
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"
Ciudad de México

Secretario

Dr. Mauricio Castillo Barradas
Hospital de Especialidades "Dr.
Antonio Fraga Mouret" Centro
Médico Nacional La Raza IMSS
Ciudad de México

Secretaria de Actas

Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera
Hospital General de México,
Ciudad de México

Vocal

Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena
Unidad Médica de
Alta Especialidad IMSS
Puebla

Relaciones Nacionales

Dra. María Saraí González Huevo
Centro Médico ISSEM y M
Toluca

Comité Científico

Dr. José Luis Pérez-Hernández
Hospital General de México
Ciudad de México

Editores

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza

Gastroenterología, Endoscopía Digestiva y Hepatología
Doctorado en Medicina con Especialidad en Hepatología UANL
Hospital San José Tec Salud, Monterrey, Nuevo León
Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Clínica de Hígado y Trasplante Hepático,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México

Dr. José Luis Pérez-Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, del Servicio de
Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de
México "Dr. Eduardo Liceaga"

Autores

Dr. Ignacio Aiza Haddad

Director Clínica de Enfermedades Hepáticas, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México

Dr. Raúl Contreras Omaña

Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas, CEIHET, Hidalgo, México

Dr. Jorge Aquino-Matus

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Alexander P. Conway

Estudiante de la Washington University School of Medicine, St. Louis, MO

Dr. Gerardo Aristi Urista

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México

Dr. Norberto Chávez-Tapia

Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Karla Paulina Avendaño-Castro

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

Dra. Judith Flores Calderón

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Dra. Cynthia Lizbeth Carranza Aguilera

Residente de la Especialidad de Gastroenterología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla

Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín

Servicio de Endoscopia del Hospital General de Zona No.1 “Dr. Alfonso Mejía Schroeder” IMSS, Pachuca de Soto, Hidalgo

Dr. Mauricio Castillo Barradas

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza IMSS, Ciudad de México

Dra. María Saraí González Huevo

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico ISSEM y M, Metepec, Estado de México

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza

Gastroenterología, Endoscopía Digestiva y Hepatología Hospital San José, Tec Salud, Monterrey, Nuevo León

Dra. Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes

Jefa del Laboratorio de “Hígado, Páncreas y Motilidad” (HIPAM) del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, UNAM

Dra. Nayelli Cointa Flores García

Clínica de Hígado y Trasplante Hepático, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera

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

Dra. Deyanira Kúsculas-Delint

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

Dr. Erick Alberto Licona Samperio

Escuela de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo

Dr. Mauricio Lisker-Melman

Jefe de Hepatología, División de Gastroenterología, John Cochran VA Medical Center, St. Louis, MO

Dr. Ricardo Ulises Macías-Rodríguez

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

Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena

Jefe de la División de Educación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” Unidad Médica de Alta Especialidad Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla

Dr. Óscar Morales Gutiérrez

Servicio de Hepatología, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México

L. N. Paulina Moreno Guillén

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

Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa

Jefa del Centro de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario “Dr. José E. González” UANL, Monterrey, Nuevo León

Dr. Gonzalo Alejandro Peña Arellano

Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México

Dr. José Luis Pérez-Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Servicio de Gastroenterología y profesora adjunta de la Especialidad en Gastroenterología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México

M. en C. Berenice Román Calleja

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

Dra. Astrid Ruiz Margáin

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

Dr. Aldo Torre Delgadillo

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

Dra. Carolina Treviño García

Centro de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario “Dr. José E. González” Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León

Dr. Misael Uribe Esquivel

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Contenido

Módulo I. DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO E IMAGEN

Capítulo 1

- 19 Interpretación de las pruebas de funcionamiento hepático y el panel viral

María Sarai González Huezo, Gonzalo Alejandro Peña Arellano

Capítulo 2

- 31 Abordaje inicial del paciente con cirrosis hepática

Ricardo Ulises Macías-Rodríguez, Deyanira Kúsulas-Delint, Karla Paulina Avendaño-Castro

Capítulo 3

- 41 Evaluación de la fibrosis hepática por imagen: elastografía transitoria y elastografía por resonancia magnética

Jorge Aquino-Matus, Misael Uribe Esquivel, Norberto Chávez-Tapia

Capítulo 4

- 49 Evaluación bioquímica de la fibrosis hepática

Aldo Torre Delgadillo

Capítulo 5

- 55 La biopsia hepática, lo que debemos saber

Gerardo Aristi Urista

Capítulo 6

- 67 Importancia del estado nutricional en pacientes con cirrosis hepática

Astrid Ruiz Margáin, Berenice Román Calleja, Paulina Moreno Guillén

Módulo II. HÍGADO Y ALCOHOL

Capítulo 7

- 81** Prevalencia y evaluación del patrón de consumo de alcohol en México
Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Capítulo 8

- 91** Fisiopatología de la enfermedad hepática por alcohol
Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes, María Fátima Higuera-de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández

Capítulo 9

- 101** Biomarcadores no invasivos de la enfermedad hepática por alcohol
María Fátima Higuera-de la Tijera; Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes, José Luis Pérez-Hernández

Capítulo 10

- 109** Tratamiento de hepatitis por alcohol
José Luis Pérez-Hernández, Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes, María Fátima Higuera-de la Tijera

Capítulo 11

- 117** Hepatopatía por alcohol y trasplante hepático
Laura Esthela Cisneros Garza

Módulo III. HEPATITIS VIRALES

Capítulo 12

- 127** Prevalencia y factores de riesgo de hepatitis B y C en México
Daniel Erasmo Meléndez Mena, Cynthia Lizbeth Carranza Aguilera

Capítulo 13

- 135** El tratamiento de la hepatitis B crónica
Alexander P. Conway, Mauricio Lisker-Melman

Capítulo 14

- 147** Tratamiento actual para hepatitis C
Mauricio Castillo Barradas, Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín

Capítulo 15

- 157** Tratamiento de infección por VHC en poblaciones especiales
Ignacio Aiza Haddad, Óscar Morales Gutiérrez

Capítulo 16

- 167** Hepatitis viral B y C en niños
Judith Flores Calderón

Capítulo 17

- 177** Estrategias de eliminación de la hepatitis C
Nayelli Cointa Flores García

Capítulo 18

- 183** Hepatitis A: prevención y manejo
Linda Elsa Muñoz Espinosa, Carolina Treviño García

Capítulo 19

- 193** Diagnóstico y manejo de hepatitis E
Raúl Contreras Omaña, Erick Alberto Licona Samperio

Módulo



I

Diagnóstico por laboratorio e imagen





Interpretación de las pruebas de funcionamiento hepático y el panel viral

María Saraí González Huezo, Gonzalo Alejandro Peña Arellano



Pruebas de funcionamiento hepático

Las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) reflejan diferentes procesos y funciones del hígado, como la excreción de iones, daño hepatocelular, producción y movilización de la bilis y capacidad de síntesis. Nos permiten no solo identificar una probable hepatopatía, sino distinguir entre distintos tipos de trastornos hepáticos, evaluar la gravedad, y supervisar la respuesta a un tratamiento; de tal manera, que un adecuado análisis e interpretación de las mismas, pueden guiar hacia un diagnóstico correcto y a la toma de decisiones e intervenciones terapéuticas.

Una de sus desventajas estriba en su baja sensibilidad y especificidad, por lo que es posible encontrar alteraciones de alguno de los parámetros de las PFH en diversas entidades no hepáticas tales como la insuficiencia cardíaca, sepsis, desnutrición, entre otros. Por esta razón, es imprescindible una adecuada historia clínica, poniendo énfasis en la búsqueda intencionada de consumo de alcohol, factores de riesgo para hepatopatía viral (por ejemplo, actividad sexual de alto riesgo, uso de drogas intravenosas, tatuajes, etcétera) fármacos, uso de herbolaria, obesidad, diabetes y signos clínicos de insuficiencia hepática (1, 2). Para su mejor estudio y comprensión, es recomendable clasificar las PFH en: pruebas que indican daño hepatocelular, colestasis, metabolismo y transporte de iones y la capacidad sintética del hígado.

Pruebas que indican daño hepatocelular

Esta clasificación comprende de manera primordial las enzimas aminotransferasas de alanino (ALT) y la aminotransferasa de aspartato (AST) además de otras enzimas menos específicas como la deshidrogenasa láctica (DHL).

- **Aminotransferasas:** Ambas enzimas (ALT Y AST) participan en la gluconeogénesis catalizando la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina a ácido cetoglutárico para producir ácido oxaloacético y ácido pirúvico respectivamente. En relación con su distribución, la ALT se localiza en el citoplasma de las células hepáticas en mayor medida, por la que se considera la más específica de las aminotransferasas; mientras que la AST se encuentra como isoenzima mitocondrial y citoplasmática en diversos tejidos como el corazón, músculo esquelético, riñón y cerebro (2). Una elevación de las aminotransferasas refleja daño en sitios ricos en estas enzimas, por lo que constituyen los mejores marcadores de daño hepatocelular, no obstante, es importante resaltar que el grado de elevación no se correlaciona con el grado de daño hepático (2, 3).

Interpretación

En primera instancia, se recomienda determinar la magnitud de la elevación de AST y ALT de acuerdo con su límite superior normal (LSN), ya que el grado de elevación varía según la causa del daño hepatocelular. De esta manera, nos encontraremos ante elevaciones limítrofes (menos de 2 veces LSN), elevaciones leves (2 a 5 LSN), elevaciones moderadas (5 a 15 LSN), elevaciones severas (>15 LSN) y elevaciones masivas (ALT >10 000) (4). Las elevaciones limítrofes y leves de AST y / o ALT pueden ser encontradas en una gran variedad de condiciones relacionadas o no relacionadas con el hígado, como enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), hepatopatía viral crónica, enfermedad hepática crónica, hipotiroidismo, miopatías, mientras que las elevaciones severas pueden ser causadas por una variedad de entidades, incluida la hepatitis viral aguda, hepatitis isquémica, trastornos vasculares incluyendo síndrome de Budd-Chiari, oclusión de la arteria hepática y síndrome veno-oclusivo, lesión hepática inducida por

medicamentos, hepatitis autoinmune, síndrome HELLP y enfermedad de Wilson; por último, las elevaciones masivas, generalmente se observan con hepatopatía isquémica (hígado de choque), y afecciones no relacionadas con el hígado como la rabdomiólisis y el golpe de calor (1, 3, 4).

Una vez establecida la magnitud de la elevación de aminotransferasas, la tasa de elevación AST/ALT puede ser útil para sugerir la etiología, así en hepatopatía por alcohol, predomina AST sobre ALT esto debido a la menor disponibilidad de 5' fosfato de piridoxal en pacientes con hepatopatía por alcohol. Otras causas tanto hepáticas y no hepáticas donde la proporción de AST es mayor a ALT (AST/ALT) incluyen cirrosis de cualquier etiología, hepatitis isquémica, Síndrome de Budd-Chiari agudo, nutrición parenteral, golpe de calor, distiroidismo (2).

Cuando la proporción de ALT es mayor a AST (ALT/AST) se puede sospechar en EHGNA, hepatitis viral aguda y/o crónica, daño hepático inducido por medicamentos, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, síndrome de HELLP, trauma hepático, entre otros (3, 4).

Colestasis

La colestasis comprende aquellas situaciones en las cuales nos encontramos con un daño celular mediado por flujo biliar ineficaz, que puede ir desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno, lo cual es secundario a colestasis intrahepática o extrahepática (obstructiva) (5, 6) La fosfatasa alcalina (FA) y la gamaglutamil transpeptidasa (GGT) son los principales marcadores de colestasis.

- **Fosfatasa alcalina (FA):** Pertenece a una familia de isoenzimas que llevan a cabo hidrólisis de ésteres de fosfato y que poseen una amplia distribución en tejidos como hígado, hueso, placenta, intestino y leucocitos; a nivel hepático, se localiza en membranas sinusoidales y canalículos biliares. Su elevación es secundaria a un aumento en su síntesis o una depuración insuficiente (1, 2). Un aumento sin hiperbilirrubinemia sugiere obstrucción biliar parcial o infiltración hepática; y constituye un excelente marcador de obstrucción biliar, con la disyuntiva de no poder diferenciar entre colestasis intrahepática o extrahepática. Es importante resaltar aquellos estados donde se pueden observar elevaciones fisiológicas, como embarazo (origen placentario), adolescentes

en crecimiento y mujeres mayores de 50 años (FA ósea), (2, 3, 6).

- **Gammaglutamil transpeptidasa (GGT):** Se trata de una enzima reguladora del transporte de aminoácidos a través de la membrana celular, participando en la transferencia de un grupo glutamil. Su distribución tisular es amplia, es detectada tanto en hepatocitos y colangiocitos a nivel hepático, riñones, páncreas, bazo, corazón, cerebro y vesículas seminales. Una de sus principales utilidades incluye discriminar el origen de una elevación FA aislada, ya que esta se encuentra elevada exclusivamente en caso de FA hepática. Es frecuente encontrarla discretamente elevada en individuos con consumo de alcohol y en presencia de EHGNA (2, 5).

Interpretación

El primer paso para interpretar un patrón colestásico en las PFH es identificar la fuente de la FA elevada. Ante la duda, la determinación de GGT es de gran utilidad. Una vez determinado el origen hepatobiliar de la FA, se recomienda identificar si el aumento de FA se debe a una obstrucción estructural (colestasis extrahepática) o se trata de una alteración en la producción de bilis por los hepatocitos (colestasis intrahepática), para lo que, el estudio más sencillo y accesible es el ultrasonido de hígado y vías biliares, que nos permitirá una evaluación del parénquima hepático y los conductos biliares (4, 5). El hallazgo por ultrasonido de una vía biliar dilatada nos orientara hacia causas extrahepáticas, tales como coledocolitiasis y/o patología maligna de la vía biliar, páncreas o quistes de colédoco por citar algunos ejemplos; debemos señalar que existirán algunas condiciones de colestasis extrahepáticas que no sean evidenciadas por ultrasonografía, y que requerirán de complementación diagnóstica, ya sea con colangiografía/colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRM) o bien, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), un ejemplo es la colangitis esclerosante primaria (CEP) que se deberá tener como una posibilidad diagnóstica ante el antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal (5).

En cuanto a la colestasis intrahepática, deberemos evaluar de acuerdo con el contexto clínico, así una aproximación diagnóstica incluye marcadores de autoinmunidad, como anticuerpos antimitocondriales (AMA), y anticuerpos antinucleares (ANA) con el objetivo de esta-

blecer la presencia de colangitis biliar primaria (CBP) que constituye una de las causas más frecuente de colestasis intrahepática, así como hepatotoxicidad por fármacos. En ocasiones los marcadores serológicos no serán suficientes por lo que algunos pacientes deberán ser sometidos estudios de imagen del árbol biliar y a biopsia hepática para un diagnóstico definitivo; otras entidades que deben ser consideradas dentro de la evaluación de la colestasis intrahepática, además del contexto de autoinmunidad, son las enfermedades colestásicas hereditarias (enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-1 antitripsina) y trastornos infiltrativos como neoplasias (p.ej. hepatocarcinoma, linfoma, metástasis hepáticas), sarcoidosis, tuberculosis y amiloidosis, entre otros (3, 4, 5).

Dentro de este abordaje propuesto, es importante tener en mente, aquellos subgrupos de pacientes con condiciones donde es descrita la colestasis intrahepática de manera habitual, como el embarazo, infección por VIH, trasplante de médula ósea u órgano sólido, esto con el afán de dirigir los estudios diagnósticos bajo el contexto que nos estemos enfrentando (5, 6).

Metabolismo y transporte de iones

La determinación de bilirrubinas merece un apartado especial dentro de la evaluación de las PFH. Es el principal pigmento biliar y sus alteraciones sugieren disfunción a nivel de su producción, transporte o excreción. Para una mejor comprensión de su interpretación en la bioquímica hepática y su traducción clínica, es necesario comprender su metabolismo.

- **Bilirrubina:** Se forma a partir de la degradación del grupo hem resultado de la lisis de eritrocitos senescentes en órganos del aparato reticuloendotelial, principalmente en el bazo. Su producción aproximada es de 250-300 mg diarios (7, 8). Posterior a su formación, la bilirrubina se encuentra en una forma no hidrosoluble (bilirrubina no conjugada o indirecta) que se une a la albúmina desde su sitio de producción hasta el hígado, donde se disocia de la albúmina, y por la acción de la enzima 5' uridina-difosfato glucoroniltransferasa (UDP-GT) presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, se cataliza la conjugación de la bilirrubina con el ácido glucorónico convirtiendo la bilirrubina en

hidrosoluble (conjugada o directa), esta propiedad bioquímica adquirida le permite su excreción en los canalículos biliares en forma de sales biliares hacia el intestino, donde por acción de la flora intestinal es convertida en urobilinógeno y urobilina para su excreción en las heces fecales, lo cual le da su color característico; y en menor medida por la orina (8).

Interpretación

El primer paso en nuestro abordaje deberá dirigirse a establecer si estamos ante una hiperbilirrubinemia directa o hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, la elevación de bilirrubina directa señala daño hepatocelular y/o obstrucción biliar, en cambio, la elevación de bilirrubina indirecta orienta hacia procesos que involucran hemoglobinopatías con hemólisis tanto intravascular como extravascular, eritropoyesis ineficaz y rara vez hiperbilirrubinemias indirectas congénitas de origen hepático (Síndrome de Crigler-Najjar tipo I y II) a excepción del Síndrome de Gilbert.

- **Hiperbilirrubinemia indirecta:** la bilirrubina indirecta se eleva en estados de producción excesiva de bilirrubina como hemólisis, donde también puede existir disminución en la haptoglobina y un aumento de la DHL, teniendo determinaciones rara vez por arriba de los 6 mg/dl (4). De origen hepático destaca el síndrome de Gilbert, que constituye una causa frecuente de hiperbilirrubinemia indirecta, se trata de una condición benigna, que está presente hasta el 5-10% de la población, con predominio en población caucásica, medio oriente y sudeste asiático; y se debe a una alteración genética en la UDP-GT, lo que conlleva a una disminución de la conjugación hepática, sin ninguna otra traducción clínica aparte de la estética (9). El síndrome de Crigler-Najjar tipo I y II, será una consideración diagnóstica por tomar en cuenta en población pediátrica; en este síndrome se presenta también una alteración en la actividad de la UDP-GT, que va desde ser nula (tipo I) o del 10% (tipo II); y, por tanto, teniendo un pronóstico distinto de acuerdo con la actividad de la UDP-GT (2, 7). Por último, hay que recalcar, que el abordaje hematológico de una hiperbilirrubinemia indirecta incluye

frotis de sangre periférica, reticulocitos, coombs y prueba de fragilidad osmótica.

- **Hiperbilirrubinemia directa:** un aumento en las concentraciones de bilirrubina directa se encuentra relacionado con disminución en el transporte y excreción de la bilirrubina por una obstrucción en el árbol biliar: coledocolitiasis, malignidad, parasitosis; o bien, secundaria a problemas de excreción secundario a daño hepatocelular: hepatitis virales, hepatitis tóxicas, hepatitis autoinmune, daño hepático inducido por fármacos, enfermedades infiltrativas del hígado, entre otras causas. Por tal motivo, nuestra primera evaluación ante una hiperbilirrubinemia directa será el análisis de elevación conjunta de aminotransferasas y/o fosfatasa alcalina; asimismo, y como el resto de los componentes de las PFH, será relevante el marco clínico al que nos enfrentemos. Es de importancia también establecer la magnitud de la elevación, ya que es posible encontrar elevaciones de bilirrubina directa hasta más de 30 mg/dl lo cual es directamente proporcional al daño hepatocelular; como se aprecia en pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis, o sepsis en un paciente con cirrosis (4).

Capacidad sintética del hígado

Este grupo de pruebas comprende a la albúmina, tiempo de protrombina (TP) y el coeficiente internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR por sus siglas en inglés). Su interpretación traduce funcionalidad y es utilizada predominantemente con fines pronósticos, tanto en la enfermedad hepática crónica como en la disfunción hepática aguda.

- **Albúmina:** la albúmina se produce exclusivamente a nivel hepático a una tasa de 10.5 g/día. Es la principal proteína sérica y tiene múltiples funciones fisiológicas importantes, incluyendo el mantenimiento de la presión osmótica coloidal, unión con fines de transporte a una amplia variedad de compuestos y posee una gran actividad antioxidante. La albúmina corporal total es de aproximadamente 280 g que corresponde aproximadamente al 3% de las proteínas corporales totales, su distribución es 40% intravascular, y el restante se encuentra dispuesto en el es-

pacio intersticial de varios órganos (músculo, tejido adiposo, tejido conectivo y piel) (10).

- **Tiempo de protrombina e INR:** El tiempo de protrombina es una medida de la tasa de conversión de protrombina a trombina, requiere la participación de los factores de la coagulación sintetizados en el hígado: fibrinógeno, II, V, VII, IX, X, XI, XII, y refleja capacidad de síntesis hepática. Para llevar a cabo esta conversión a trombina, es necesaria la vitamina K, la cual interviene en reacciones de carboxilación de los factores II, VII, IX y X (factores dependientes de vitamina K) y será necesaria dentro de la evaluación de las alteraciones del TP (3, 11). Por otro lado, el INR se trata de una herramienta creada con el propósito de estandarizar los resultados reportados de TP y evitar la variabilidad entre laboratorios. Su interpretación es similar al TP en la evaluación de la capacidad sintética del hígado; además de tratarse de un componente del índice pronóstico de enfermedad hepática crónica MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) (2, 11).

Interpretación

Los niveles de albúmina disminuyen en pacientes con cirrosis avanzada, secundario a disminución en su síntesis, lo que confiere un importante valor pronóstico en estos pacientes, esto se sustenta, al ser la albúmina una variable bioquímica de gran peso predictivo, en la escala de Child-Pugh para pronóstico de pacientes con cirrosis (10). Sin embargo, debido a su prolongada vida media en suero (14-21 días), no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o enfermedad hepática crónica leve. En este sentido, debe tenerse en cuenta también, que la disminución de la concentración de albúmina puede estar influida por otros factores como el estado nutricional, hipercatabolismo, sepsis, quemaduras, factores hormonales y pérdidas gastrointestinales (enteropatía perdedora de proteínas) (3, 10). Por tanto, una determinación aislada de hipoalbuminemia en ausencia de otras alteraciones en las PFH puede orientar hacia causas no hepáticas.

En la evaluación del TP e INR, es importante primeramente indagar la presencia de deficiencia de vitamina K, que puede ser secundaria a tratamiento con anticoagulantes antivitaminas K (acenocumarina, warfarina), mala absorción de grasas, colestasis crónica. A diferencia de la

albúmina, el TP es un indicador confiable de los cambios agudos de la capacidad de síntesis del hígado, esto obedece a que la vía extrínseca de la coagulación, la cual es evaluada a través del TP, intervienen los factores II, V, VII, X; destacando los factores V y VII que tienen la vida media más corta (12 horas y 4-6 horas respectivamente) de tal manera, que ante un daño agudo que condicione la disminución de la síntesis de estos factores, se reflejará con mayor rapidez en la prolongación del TP. Por esta situación, el TP prolongado constituye un marcador de severidad y pronóstico en la falla hepática aguda (3, 11). En el contexto de insuficiencia hepática crónica, la relevancia del TP y su prolongación se observará en estadios avanzados con una pérdida de 80% de la capacidad sintética hepática (11, 12).

La Tabla 1 menciona los componentes principales de las PFH revisadas en este capítulo.

Panel viral

Debido a que la sospecha de alguna hepatitis viral se determina en base a el contexto del paciente individual, mencionaremos aquí únicamente la indicación e interpretación de los marcadores serológicos de las hepatitis virales más frecuentemente observadas en la práctica clínica, esto es hepatitis A, B y C. Cualquier duda más allá de lo aquí referido se recomienda evaluación especializada.

Hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) pertenece a la familia picornaviridae, su genoma es un RNA de sentido positivo. El mecanismo de transmisión principal es por vía fecal-oral a través la ingesta de comida o agua contaminada; y contacto con personas infectadas. (13, 14) el tiempo de incubación va de las 2 a las 6 semanas. El cuadro clínico dependerá de la edad de adquisición de la infección, siendo la ictericia la característica clínica más frecuente; de esta manera, el cuadro clínico en niños menores de 6 años se describe una sintomatología no específica (fatiga, anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómito) que raramente se manifiesta con ictericia, en cambio, en adolescentes y adultos es usual la ictericia acompañada de una importante elevación moderada a severa de aminotransferasas. A grandes rasgos, se trata de una infección aguda, autolimitada, que no progresa a insuficiencia hepática crónica y la

frecuencia de desarrollo de falla hepática aguda se observa en menos del 5% de los casos (14).

Diagnóstico. El diagnóstico de la hepatitis A aguda se establece con la determinación de anticuerpos IgM contra VHA (IgM anti-HVA), son detectables desde el inicio de la enfermedad hasta por 3-6 meses, y constituye el principal marcador diagnóstico. La presencia de anticuerpos IgG contra el virus de la hepatitis A (IgG anti-VHA) son positivos de igual manera en la infección aguda, no obstante, persisten elevados por décadas, desempeñando un papel de marcador de inmunidad de memoria que refleja infección por VHA pasada o inmunización (13,15). Por último, la determinación de Anticuerpos totales incluye ambos (IgM e IgG).

Hepatitis B

El virus de hepatitis B (VHB) es un virus ADN que pertenece a la familia *hepadnaviridae*, las vías de transmisión principales son: contacto sexual, vía parenteral en usuarios de drogas intravenosas (UDVP) y transmisión vertical (madre a hijo), con un periodo de incubación de 30-180 días. El horizonte clínico de la infección por VHB es variable; identificando de manera general, dos escenarios clínicos que son la infección aguda y crónica.

- **Hepatitis B aguda:** Un 65% de episodios serán asintomáticos, o con síntomas inespecíficos como náuseas, vómito, fiebre, fotofobia, cefalea y anorexia; se puede desarrollar una fase icterica en un

Tabla 1. Pruebas de funcionamiento hepático.

Prueba	Origen	Tipo de indicador	Interpretación
ALT	Hígado	Daño hepatocelular	Interpretación Determinar magnitud de elevación y proporción de AST/ALT o ALT/AST
AST	Hígado, corazón, músculo esquelético, riñón	Daño hepatocelular	
FA	Hígado, hueso, placenta, intestino, leucocitos.	Colestasis	Establecer origen hepatobiliar de FA. Precisar con auxiliares de imagen si se trata de colestasis intrahepática o extrahepática.
GGT	Hígado, riñones páncreas, bazo, corazón, cerebro y vesículas seminales.	Colestasis	
Bilirrubinas	Degradación de grupo hem de eritrocitos senescentes	Metabolismo y transporte de iones	Hiperbilirrubinemia directa: daño hepatobiliar y obstrucción biliar Hiperbilirrubinemia indirecta: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, hiperbilirrubinemias indirectas de origen congénito.
Albúmina	Hígado	Capacidad sintética del hígado	Valor predictivo en enfermedad hepática crónica
TP e INR	Hígado	Capacidad sintética del hígado	Valor predictivo en daño hepático agudo y crónico

Abreviaturas: ALT, aminotransferasa de alanino; AST, aminotransferasa de aspartato; GGT, gammaglutamil-transpeptidasa; fa, fosfatasa alcalina; TP, tiempo de protrombina; INR, coeficiente internacional normalizado (international normalized ratio).

30% de los pacientes, o una forma anictérica en un 70% de los pacientes, ambas formas convergen en un comportamiento autolimitado con resolución espontánea en un 95% de los casos, sólo 1% puede presentar una insuficiencia hepática aguda.

- **Hepatitis B crónica:** La infección adquirida de manera perinatal presentará una progresión hacia hepatitis B crónica en el 95% de los casos, esto debido a un mecanismo de tolerancia inmunitaria; en niños expuestos de los 1 a los 5 años el riesgo de progresión es de 30% y en la adolescencia y edad adulta es de menos del 5% (16, 17). La importancia de la identificación de la hepatitis B crónica radica en la mayor tasa de desarrollo de complicaciones como cirrosis y hepatocarcinoma, además de la relevancia de establecer una de las cuatro fases inmunitarias de hepatitis B crónica con fines de abordaje terapéutico y pronóstico: tolerancia inmunitaria, eliminación inmunitaria, portador inactivo y reactivación (2, 16). Una descripción detallada de las fases inmunitarias, así como su nueva nomenclatura escapan de los objetivos de este capítulo.

Diagnóstico. La infección por hepatitis B, como se ha mencionado, tiene un comportamiento dinámico como consecuencia de la interacción entre el virus y el sistema inmunitario del huésped, por tal motivo, debemos tener en cuenta esta interacción para la comprensión de los elementos de la serología de hepatitis B que a continuación se mencionan:

1. **Antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg):** Este antígeno se encuentra presente en la envoltura viral, y es el primero en ser detectado en el curso de la enfermedad, a partir de la cuarta semana de la infección, incluso antes de las manifestaciones clínicas y persistirá positivo mientras exista infección, sea esta aguda, crónica o estado de portador (1, 17).
2. **Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (anti-HBs):** Indica aparición de respuesta inmune contra el virus y el término de la infección, lo encontramos positivo en estados de inmunización e infección pasada (15).

3. **Anticuerpos contra el antígeno core del virus de la hepatitis B (anti-HBc):** Se puede detectar durante todo el curso de la infección por VHB. En la infección aguda los anticuerpos son de predominio IgM, comportándose como un marcador importante en el periodo de ventana entre la desaparición de HBsAg y la aparición de anti-HBc; puede estar positivo en exacerbaciones de hepatitis crónica y superinfección con hepatitis C o D. Por otra parte, cuando los anticuerpos son de predominio IgG, indica pacientes quienes cursaron con hepatitis B aguda, o bien, individuos que progresaron hacia hepatitis crónica, donde encontraremos elevación de HBsAg de manera conjunta (18).

4. **Antígeno e del VHB (HBeAg):** Es una proteína secretada por la escisión de la proteína *precore* y se considera un marcador de replicación e infectividad del VHB. Se observa en pacientes con hepatitis B aguda y crónica, y correlaciona con los niveles de ADN del virus de la hepatitis B (ADN-HBV, ver más adelante) por tanto, de infección activa (17, 18).

5. **Anticuerpos contra el antígeno E del VHB (anti-HBe):** La seroconversión de HBeAg a anti-HBe puede durar años a décadas en pacientes con hepatitis B crónica, la traducción clínica de la aparición de estos anticuerpos es descenso en la replicación vírica y remisión de la enfermedad hepática, no obstante, también orienta a mutaciones de las proteínas *precore* y *core* (2, 18).

6. **ADN del virus de hepatitis B (ADN-VHB):** Se trata de igual forma de un marcador replicación viral y su desaparición denota recuperación de la infección por hepatitis B. Sin embargo, puede permanecer detectable por muchos años, sugiriendo que la maquinaria de replicación del virus persiste, pero es controlado por el sistema inmune. Por este motivo, ADN-VHB se utiliza como marcador de vigilancia de la respuesta terapéutica (1, 18).

La Tabla 2 describe la interpretación de los diferentes marcadores serológicos de la infección de hepatitis B (15).

Hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de la familia *flaviviridae*; tiene un periodo de incubación de 6-12 semanas; la transmisión de este agente es principalmente por vía parenteral en usuarios de drogas endovenosas, transfusiones sanguíneas, instrumentación contaminada, hemodiálisis y accidentes laborales (inoculación con pinchazo de aguja), en menor medida se describe el contacto sexual y la transmisión perinatal que ocurre en 2-8% de los casos (2, 19). El cuadro clínico será variable y está dado bajo el contexto de una infección aguda o crónica.

La infección aguda es generalmente asintomática y a menudo no reconocida por el huésped; la progresión hacia infección crónica está determinada por factores inherentes

al virus, al huésped y al ambiente (19). Se estima que 60-80% de los infectados progresen hacia una infección crónica y del 6-20% de estos hacia cirrosis, finalmente un porcentaje entre 1-4% desarrollará hepatocarcinoma (18, 20).

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por hepatitis C se documenta por la positividad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC) y el ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) en suero es la prueba confirmatoria. Los anti-VHC son detectables a partir de las 4-10 semanas de la infección, y permanecen elevados por mucho tiempo, incluso después del tratamiento antiviral, sin embargo, no permite discernir

Tabla 2. Interpretación de los patrones serológicos de hepatitis B.

HBsAg	Anti-HBs	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	ADN-HBV	Interpretación
+	-	+	-	+	-	+	Infección aguda o, menos comúnmente, exacerbación de hepatitis B crónica
-	+	-	+	-	+/-	-	Infección previa con inmunidad
-	+	-	+	-	-	-	Vacunación con inmunidad
+	-	-	+	-	+	<10 ⁴	Estado de portador inactivo de hepatitis B
+	-	-	+	+	-	>10 ⁴	Hepatitis B crónica
+	-	-	+	-	=	>10 ⁴	Hepatitis B crónica HBeAg negativo (a menudo variantes core o precore)

Abreviaturas: HBsAg, antígeno de superficie del virus de hepatitis B; Anti-HBs, anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B; IgM/IgG anti-HBc, anticuerpos IgM/IgG contra el antígeno core del virus de hepatitis B; HBeAg, antígeno e del virus de hepatitis B; Anti-HBe, anticuerpos contra el antígeno e del virus de la hepatitis B; ADN-HBV, ADN del virus de la hepatitis B. Nota: Adaptado de Hauser S, Oxentenko A, Sanchez W. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. 5ª Edición Estados Unidos: Oxford University Press 2015, p. 247 (15).

entre una infección aguda, crónica o resolución de esta. Otra desventaja de este marcador, son los falsos negativos que pueden ocurrir en condiciones como pacientes en hemodiálisis, pacientes inmunosuprimidos (por ejemplo, infección por VIH) o en neoplasias hematológicas (18, 20).

Por consiguiente, se necesita de la complementación diagnóstica con determinación de ARN-VHC para confirmar que un individuo está infectado actualmente, esta prueba es positiva desde 1-3 semanas de la infección aguda y se considera de referencia actual para determinar la viremia por VHC dada su alta sensibilidad. Debemos señalar que la cuantificación del ARN-VHC, no se correlaciona ni con la gravedad ni con el pronóstico, y su uso principal (además de confirmar el diagnóstico) es estratificar la respuesta terapéutica (15, 20).

Conclusiones

El hígado es un órgano que desempeña una gran diversidad de funciones; por lo que ninguna prueba de laboratorio aislada nos ofrece una aproximación completa de la función hepática ante un cuadro clínico dado. Las PFH son una batería de pruebas solicitadas con gran frecuencia en la práctica clínica, pero que carecen de sensibilidad y especificidad. Convenimos que su rendimiento diagnóstico estará determinado por dos condiciones conjuntas: 1) Una adecuada comprensión de los fenómenos fisiopatológicos que causan su alteración y 2) Un interrogatorio y examen físico minucioso. Si cumplimos estas dos condiciones, las PFH se posicionan como una herramienta útil para dirigir el abordaje diagnóstico o en su defecto, la identificación temprana de trastornos que requerirán la valoración especializada.

En relación con el panel viral, consideramos de importancia para su interpretación, el conocimiento de las interacciones entre el sistema inmunológico del huésped y el agente viral estudiado a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Asimismo, el entendimiento de los factores de riesgo del huésped y mecanismos de transmisión del agente causal, se verán reflejados en la realización del escrutinio correspondiente, y por ende, un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Referencias

1. Méndez N, Uribe M. *Pruebas de laboratorio e imagen en gastroenterología y hepatología*. 1ª Ed. México: Elsevier 2009.
2. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran *Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 10ª Ed. España: Elsevier 2018.
3. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function test. *Postgraduate Medical Journal* 2016; 92: 223-234.
4. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK; ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries, *American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112: 18-35.
5. Del Valle S, Piñera M, Medina N *et al*. Colestasis: Un enfoque actualizado. *MEDISAN*, 2017; 21: 876-900.
6. Badrick T, Turner P. Review and Recommendations for the Component Tests in the Liver Function Test Profile. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2016; 31: 21-29.
7. Sullivan J, Rockey D. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Current Opinion in Gastroenterology* 2017; 33: 164-170.
8. Barba JR. Enfermedad hepática y laboratorio clínico. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 2019; 66(2): 81-99.
9. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA *et al*. Diagnosis criteria and contributors to Gilbert's syndrome. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2017; 55: 129-139.
10. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine*. 2016; 9: 229-255.

11. Muciño J, Carrillo R, Uribe M *et al.* Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Annals of Hepatology*. 2013; 5: 713-724.
12. Thiagarajan P, Chalmers J, Guha I *et al.* Detecting chronic liver disease: are liver function test the solution? *British Journal of Hospital Medicine*. 2020; 81.
13. Easterbrook P, Roberts T, Sands A *et al.* Diagnosis of viral hepatitis Current Opinion in HIV AIDS 2017, 12: 302-314.
14. Abutaleb A, Kottlilil S; Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterology Clinics of North America* 2020; 49: 191-199.
15. Hauser S, Oxentenko A, Sanchez W. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. 5ª Edición Estados Unidos: Oxford University Press 2015.
16. Toro AI, Restrepo J. Hepatitis B. *La Clínica y el laboratorio* 2011; (17): 311-329.
17. Yuen M, Chen D, Dusheiko G *et al.* Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 4, 18035 (2018).
18. Mauss S, Berg T, Rockstroh J. Hepatology: A clinical textbook. 10ª edición 2020. Disponible en www.hepatologytextbook.com.
19. Wang L, D'Souza L, Jacobson I. Hepatitis C - A Clinical Review. *Journal of Medical Virology* 2016; 88: 1844-1855.
20. García M, Ricart C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2019; 37: 15-19.



Abordaje inicial del paciente con cirrosis hepática

Ricardo Ulises Macías-Rodríguez, Deyanira Kúsulas-Delint,
Karla Paulina Avendaño Castro



Introducción

La cirrosis hepática es una enfermedad frecuente en el mundo, y de hecho representa la treceava causa de mortalidad a nivel global. En México, la cirrosis y otras enfermedades del hígado son la cuarta causa de muerte en la población, y afecta principalmente a la población comprendida entre los 25 y 45 años, esto es, la de mayor productividad. Las principales etiologías de la cirrosis en México y en el mundo son la infección crónica por virus de hepatitis, ingesta crónica de alcohol y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (recientemente renombrada como enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica [MAFLD]).

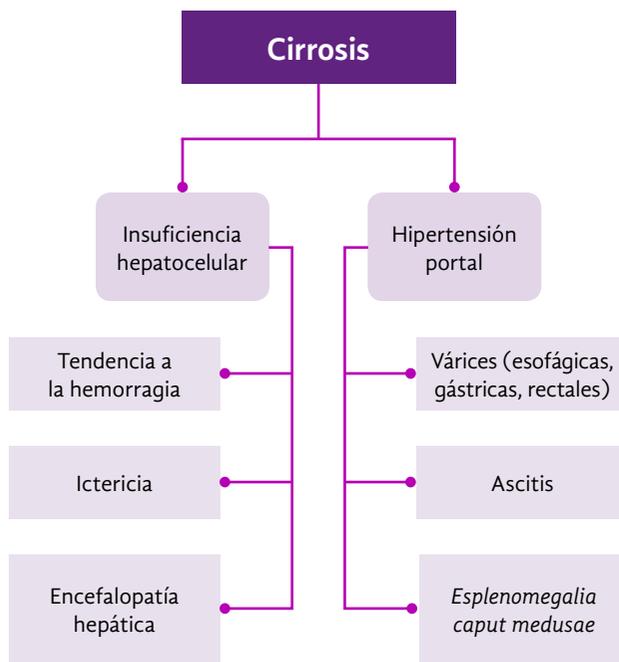
Con relación a esta última, debido a su asociación tan estrecha con los factores metabólicos como la obesidad/sobrepeso y diabetes, y la alta prevalencia de estos factores en la población, se espera que en los siguientes años la carga a los servicios de salud derivada de las complicaciones de la cirrosis aumente de manera considerable. Debido a esto, es necesario el conocimiento de los aspectos más importantes de la enfermedad, que ayuden a realizar un abordaje inicial del paciente con cirrosis hepática.

Definición y fisiopatología de la cirrosis hepática

La cirrosis es el estadio final de cualquier enfermedad hepática que cursa con inflamación crónica. Es un proceso difuso y esencialmente irreversible caracterizado por fibrosis extensa y la formación de nódulos de regeneración. Estos cambios tienen dos consecuencias importantes en las manifestaciones clínicas de estos pacientes, ya que, al progresar la fibrosis,

existe aumento en la resistencia al flujo sanguíneo a través de los sinusoides hepáticos, lo cual ocasiona aumento en la presión venosa portal (hipertensión portal). Por otro lado, la pérdida de hepatocitos funcionales, encargados de la síntesis de proteínas (por ejemplo, la albúmina y algunos factores de la coagulación) y de la depuración de sustancias tóxicas como el amonio, causa manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática (Figura 1). Esta pérdida de hepatocitos funcionales es consecuencia tanto de daño directo a los hepatocitos por el agente etiológico (v. gr. alcohol, virus, etcétera) como por el reemplazo por fibras de colágeno originadas durante el proceso de fibrogénesis.

Figura 1. Consecuencias de los dos mecanismos básicos de la cirrosis hepática.



Finalmente, los cambios mencionados anteriormente correlacionan paralelamente con la presencia de vasodilatación arteriolar esplácnica, de tal manera que en fases iniciales de la cirrosis la vasodilatación es mínima, aumentando de manera considerable al progresar la enfermedad, y llegando a su máximo en la etapa de descompensación. Otros aspectos importantes en la fisiopatología de la cirrosis y sus complicaciones, es que de manera inicial la reserva cardíaca y la actividad de los sis-

temas renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y nervioso simpático (SNS) permanecen prácticamente normales, al igual que la translocación bacteriana del intestino y el riesgo de mortalidad.

Al progresar la enfermedad de una fase compensada a una descompensada, existe disminución de la reserva cardíaca y aumento consecuente de la actividad de los SRAA y SNS, así como aumento de la translocación bacteriana, lo que de manera conjunta contribuye al desarrollo de las complicaciones de la cirrosis y al aumento de la mortalidad durante esta fase de la enfermedad (Figura 2).

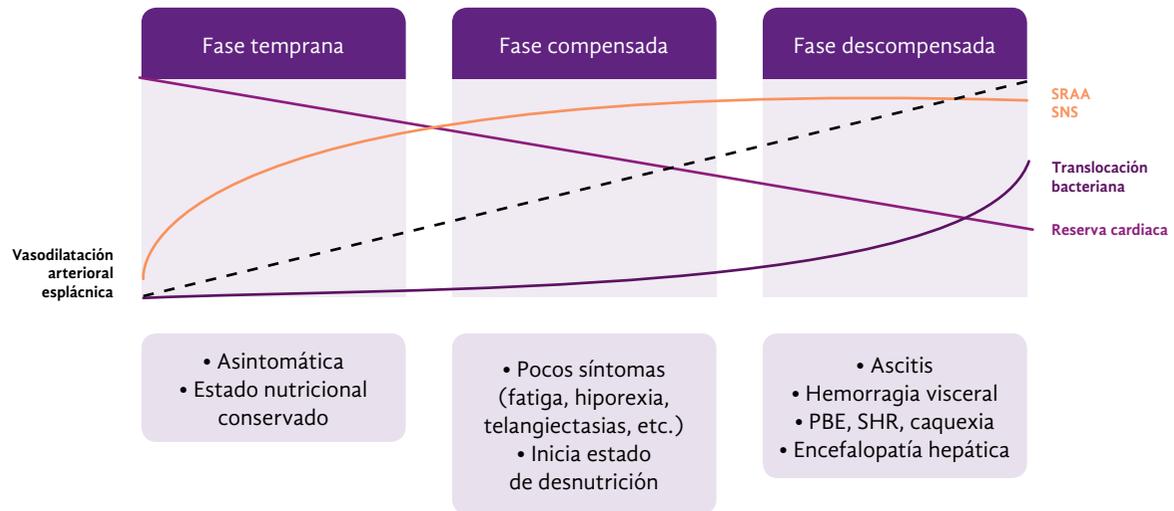
Abordaje diagnóstico del paciente con cirrosis

Una vez considerados los aspectos mencionados anteriormente, existen dos aspectos fundamentales al realizar el abordaje de un paciente con sospecha de cirrosis o cirrosis confirmada, que acude a evaluación. El primero es el relacionado con el diagnóstico de la enfermedad, y para esto se necesita establecer si el paciente tiene cirrosis y la etiología de esta. El diagnóstico como tal se realiza mediante biopsia o un constructo que incluye la alteración en los niveles de bilirrubinas totales, prolongación de los tiempos de coagulación y/o hipoalbuminemia, junto con evidencia radiológica o endoscópica que sugiera la presencia de hipertensión portal (por ejemplo, la presencia de várices esofágicas, ascitis, etcétera). La identificación de la causa específica que llevó al paciente a desarrollar cirrosis hepática (etiología) (Figura 3), es importante en el sentido de que esto ayudará a establecer un tratamiento específico, que puede ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad, incluyendo la aparición de complicaciones de la enfermedad.

Por otro lado, en etiologías como la infección crónica por virus de hepatitis B o C y MAFLD, el riesgo de hepatocarcinoma suele ser mayor que en las demás etiologías, además de que en enfermedades como la MAFLD, se necesita evaluar de manera estrecha el riesgo cardiovascular y otros tipos de cáncer extrahepáticos.

Una vez que se estableció el diagnóstico de cirrosis y la etiología de esta, el siguiente paso será la estadificación de la enfermedad, basada en factores clínicos y bioquímicos. El punto clave de esto, es establecer cuáles pacientes de acuerdo con la gravedad de la enfermedad necesitan una evaluación más exhaustiva y referencia a un centro

Figura 2. Historia natural de la cirrosis hepática.



SRAA= sistema renina-angiotensina-aldosterona.

SNS= sistema nervioso simpático.

Adaptado y modificado de Ge PS et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 767-77.

con experiencia en trasplante hepático. Para esto se utiliza primordialmente el puntaje de MELD, el cual incluye en la fórmula el nivel en sangre de bilirrubinas totales, creatinina, INR y sodio. El valor del MELD oscila entre 6 y 40, y habitualmente se usa un valor >14 como criterio para iniciar el protocolo de trasplante hepático.

La escala pronóstica de Child-Turcotte-Pugh (CTP), toma en cuenta cinco variables, otorgándoles de 1 a 3 puntos de acuerdo con su presencia y gravedad (albúmina, bilirrubinas totales, INR, ascitis y encefalopatía hepática).

El valor mínimo es de 5 y el máximo de 15 puntos, y de acuerdo con esto se clasifica en tres categorías: A, B y C, en la que la C corresponde al grupo de mayor gravedad de la enfermedad.

Finalmente, el clínico que evalúe a los pacientes con cirrosis por primera vez debe conocer las complicaciones relacionadas con la enfermedad, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, ictericia, desnutrición, hepatocarcinoma y otras como el síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea (Figura 3).

Figura 3. Puntos clave en el abordaje inicial de la cirrosis.

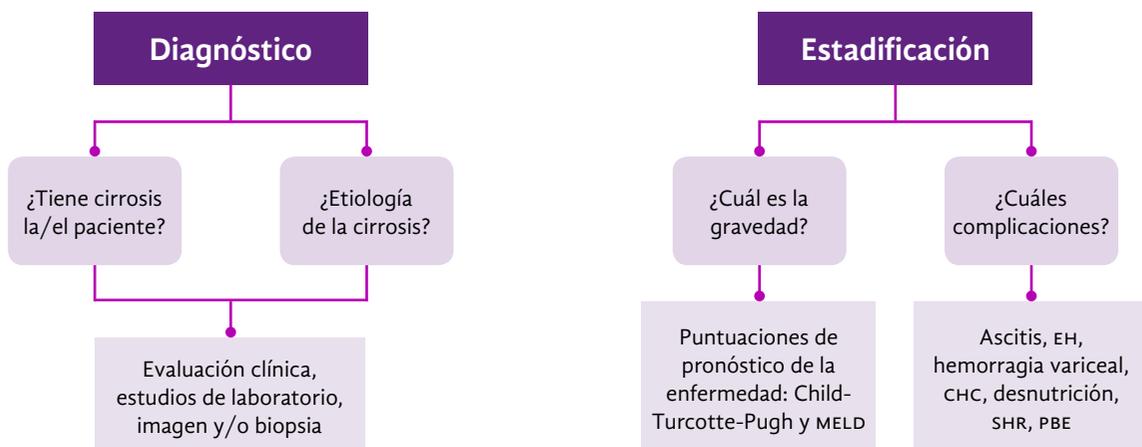
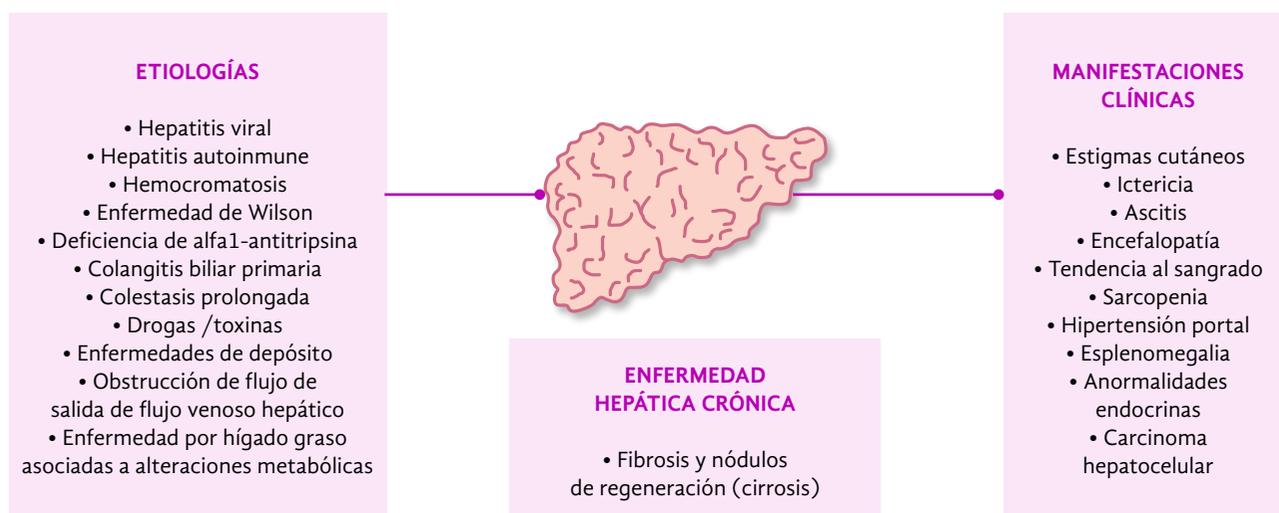


Figura 4. Causas y manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática crónica.



Tomado y adaptado de O'Grady J, Lake JR, Howdle PR. *Comprehensive clinical Hepatology*. Elsevier. Segunda edición 2006.

Puntos clave en el abordaje inicial de la cirrosis

Específicamente, estas complicaciones ayudarán a establecer dos fases en el paciente con cirrosis: compensada y descompensada (1, 2).

La cirrosis descompensada se define por la presencia de complicaciones como ascitis, sangrado variceal, encefalopatía y/o ictericia (1). Estas complicaciones resultan de dos características esenciales de las cirrosis mencionadas anteriormente: hipertensión portal e insuficiencia hepática (Figura 1). El principal factor que predice el desarrollo de descompensación es el grado de hipertensión portal (denominada hipertensión portal clínicamente significativa, que se define como un gradiente de presión venosa hepática mayor o igual a 10 mmHg) (3).

La hipertensión portal es resultado del aumento de la resistencia intrahepática y del aumento del flujo sanguíneo esplácnico, que conlleva a un estado de circulación hiperdinámica (aumento del gasto cardíaco, disminución de la presión arterial, comúnmente observada en pacientes con cirrosis en estadios avanzados) secundario a vasodilatación esplácnica/sistémica.

La circulación hiperdinámica contribuye al desarrollo de hipertensión portal clínicamente significativa (4) y, por lo tanto, al de las complicaciones de la cirrosis, como el

sangrado variceal y ascitis; así como a un estado de mayor descompensación caracterizado por ascitis refractaria, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal. Finalmente, el desarrollo de dos o más fallas orgánicas, por ejemplo, hepática, renal, circulatoria o cerebral representa el estadio final de la cirrosis, y hace referencia a la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) (5, 6) que se caracteriza por un estado pro- inflamatorio exacerbado y una tasa de mortalidad elevada.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con cirrosis dependen de si ésta se encuentra compensada o descompensada, así como de la causa de la cirrosis (Figura 4). Los pacientes con cirrosis compensada pueden estar asintomáticos y no presentar ninguna o mínimas alteraciones bioquímicas. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden presentar alguna de las complicaciones antes mencionadas, tales como sangrado variceal (hematemesis, melena), ictericia, ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea (fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal, etcétera) o hepatocarcinoma.

En lo que se refiere a la exploración física, pueden observarse datos de sarcopenia (disminución de la masa

muscular), hipogonadismo, tinte icterico, telangiectasias, eritema palmar, leuconiquia, acropaquia y otras alteraciones cutáneas.

En los pacientes con alcoholismo, es frecuente la contractura de Dupuytren, hipertrofia parotídea, ginecomastia y distribución ginecoide del vello.

Es común encontrar red venosa colateral en la pared abdominal (caput medusae) y esplenomegalia como datos indirectos de hipertensión portal.

Estudios de laboratorio, imagen y endoscopia en pacientes con cirrosis evaluados por primera vez

El primer paso en la evaluación de un paciente con sospecha de cirrosis hepática es realizar una historia clínica detallada, que incluya todos los antecedentes de importancia (heredofamiliares, consumo de sustancias, exposiciones de riesgo, etcétera), el cuadro clínico actual, las comorbilidades y los hallazgos encontrados en la exploración física. Esto ayudará a orientar cuáles estudios de laboratorio necesita el paciente (citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos (sodio), tiempos de coagulación (TP e INR), química hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina y globulinas), y a establecer el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad.

Siempre se debe tratar de conocer la etiología de la enfermedad, y para este propósito se necesitan estudios como el perfil de hepatitis viral crónica, anticuerpos para descartar la presencia de enfermedades hepáticas autoinmunes (por ejemplo, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso), ingesta crónica de alcohol, presencia de enfermedades metabólicas en el caso de la MAFLD (diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia), entre otras causas.

Se debe tener en cuenta siempre que los estudios de laboratorio se solicitarán de acuerdo con el cuadro clínico del paciente, incluyendo la presencia de otras enfermedades en el paciente (por ejemplo, colitis ulcerativa crónica [CUCI], en el caso de colangitis esclerosante primaria).

En cuanto a los estudios de imagen, el ultrasonido es el primer estudio por solicitar, como en todas las enfermedades hepáticas. El ultrasonido ayudará a delimitar la estructura del hígado, encontrando lobulación de los bordes y disminución del tamaño en casos de cirrosis avanzada; por otro lado, también ayuda a la búsqueda de ascitis y es-

plenomegalia, así como a establecer la permeabilidad de la vena porta y su flujo sanguíneo (ultrasonido Doppler). Por otro lado, el ultrasonido ayuda a la búsqueda de lesiones que sugieran la presencia de hepatocarcinoma.

Otro estudio que ayudará en estos pacientes es la esofagogastroduodenoscopia (endoscopia superior) en la que se buscarán datos de hipertensión portal, incluyendo várices esofágicas y/o gástricas y gastropatía portal hipertensiva.

Pronóstico y evolución de acuerdo con la presencia de complicaciones

En la cirrosis compensada, la tasa de desarrollo de varices esofágicas y descompensación es 7-8% y 5% por año, respectivamente (7). Después de su aparición, las varices aumentan de calibre a un ritmo similar (8) y pueden romperse en el 5% al 15% de los pacientes por año, con un mayor riesgo en los pacientes con varices esofágicas grandes y datos de mal pronóstico o Child-Pugh clase B-C (9).

La tasa de mortalidad del sangrado variceal es del 10-20% (10). En los pacientes no tratados, el resangrado y la muerte ocurren en el 60% y 30% de los pacientes, respectivamente, uno a dos años después del primer sangrado (11), y pueden disminuir significativamente con beta-bloqueadores no selectivos más ligadura de varices endoscópica o, en pacientes seleccionados, mediante cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés) (12).

La ascitis es un signo distintivo de descompensación y se asocia con una mortalidad a cinco años del 50% (13). El riesgo acumulado de ascitis refractaria es del 20% dentro de los cinco años posteriores al desarrollo de ascitis (14). La mortalidad a los dos años después de presentar ascitis refractaria es del 65% y puede reducirse con TIPS en pacientes seleccionados.

La encefalopatía hepática y la ictericia se asocian con una supervivencia a cinco años del 20% (15). De manera general, la encefalopatía hepática disminuye de manera considerable la calidad de vida en los pacientes con cirrosis.

El hepatocarcinoma (HC) se presenta en 2-8% de los pacientes por año (16). El riesgo es mayor en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa, índice de masa corporal elevado, varices esofágicas y cirrosis descompensada (17, 18). La mediana de supervivencia después del diagnóstico de CHC es 9 meses en pacientes que no reciben tratamiento (19) y aproximadamente 2 años en

los pacientes tratados, en un rango de >10 años en un estadio 0 de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), a <6 meses en un estadio D (20).

Finalmente, la falla hepática, sangrado, CHC, infecciones, síndrome hepatorenal y ACLF son las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con cirrosis (13, 15).

Conclusiones

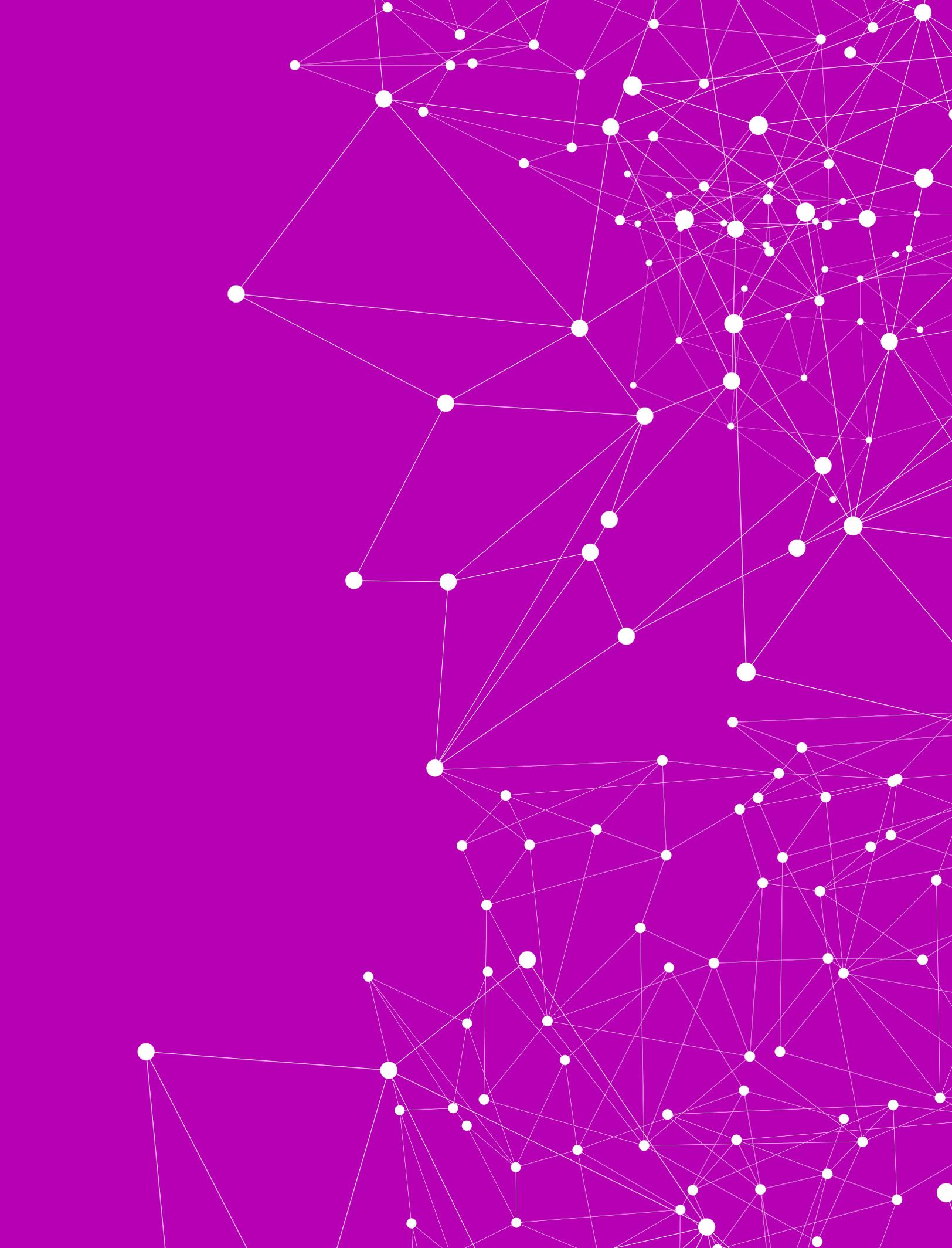
La cirrosis hepática representa una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo occidental y en México. La enfermedad por hígado graso asociada a alteraciones metabólicas (MAFLD), la infección crónica por virus y el abuso del alcohol constituyen las causas más frecuentes en nuestro medio. La mayoría de las manifestaciones clínicas y bioquí-

micas de esta enfermedad tienen su origen en el deterioro progresivo de la función hepática y en las consecuencias que conlleva la hipertensión portal. El diagnóstico está dado por el hallazgo de estigmas característicos en la exploración física, el descubrimiento de anomalías en los parámetros de los estudios de laboratorio de rutina o por la aparición de signos de descompensación de la enfermedad. Aunque el manejo específico de la cirrosis y sus complicaciones requiere tratamiento por un médico especializado, el médico de primer contacto debe conocer los aspectos elementales de la enfermedad, que incluya el reconocimiento de las complicaciones, el establecimiento de la etiología y la gravedad de la enfermedad. Esto ayudará a implementar un tratamiento más temprano y adecuado en los pacientes, que finalmente tenga un impacto positivo en su calidad de vida y pronóstico.

Referencias

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
2. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-1449.
3. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 481-488.
4. Villanueva C, Albillos A, Genesca J *et al.* Development of hyperdynamic circulation and response to beta-blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016; 63(1): 197-206.
5. Moreau R, Jalan R, Gines P *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1426-37, 1437.
6. 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(1): 250-256.
7. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, *et al.* Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261.
8. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, *et al.* Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272.
9. The North Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989.
10. Reverter E, Tandon P, Augustin S, *et al.* A MELD-Based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014; 146: 412-419.

11. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension. An evidence based Approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-504.
12. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, *et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379.
13. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowsky S, *et al.* Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liv Int* 2012: 1407- 1414.
14. Planas R, Montoliu S, Ballestè B, *et al.* Natural History of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastro Hepatol* 2006; 4: 1385-1394.
15. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, *et al.* Competing risks and prognostic stages in cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180-1193.
16. Zhao C, Nguyen MH. Hepatocellular carcinoma screening and surveillance. practice guidelines and real-life practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 120-133.
17. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50: 923-928.
18. Shim JJ, Oh CH, Kim JW, *et al.* Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Scand J Gastroenterol* 2017.
19. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, *et al.* Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61: 184-190.
20. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, *et al.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* 2016; 64: 601-608.



Evaluación de la fibrosis hepática por imagen: elastografía transitoria y elastografía por resonancia magnética

Jorge Aquino-Matus, Misael Uribe Esquivel, Norberto Chávez-Tapia



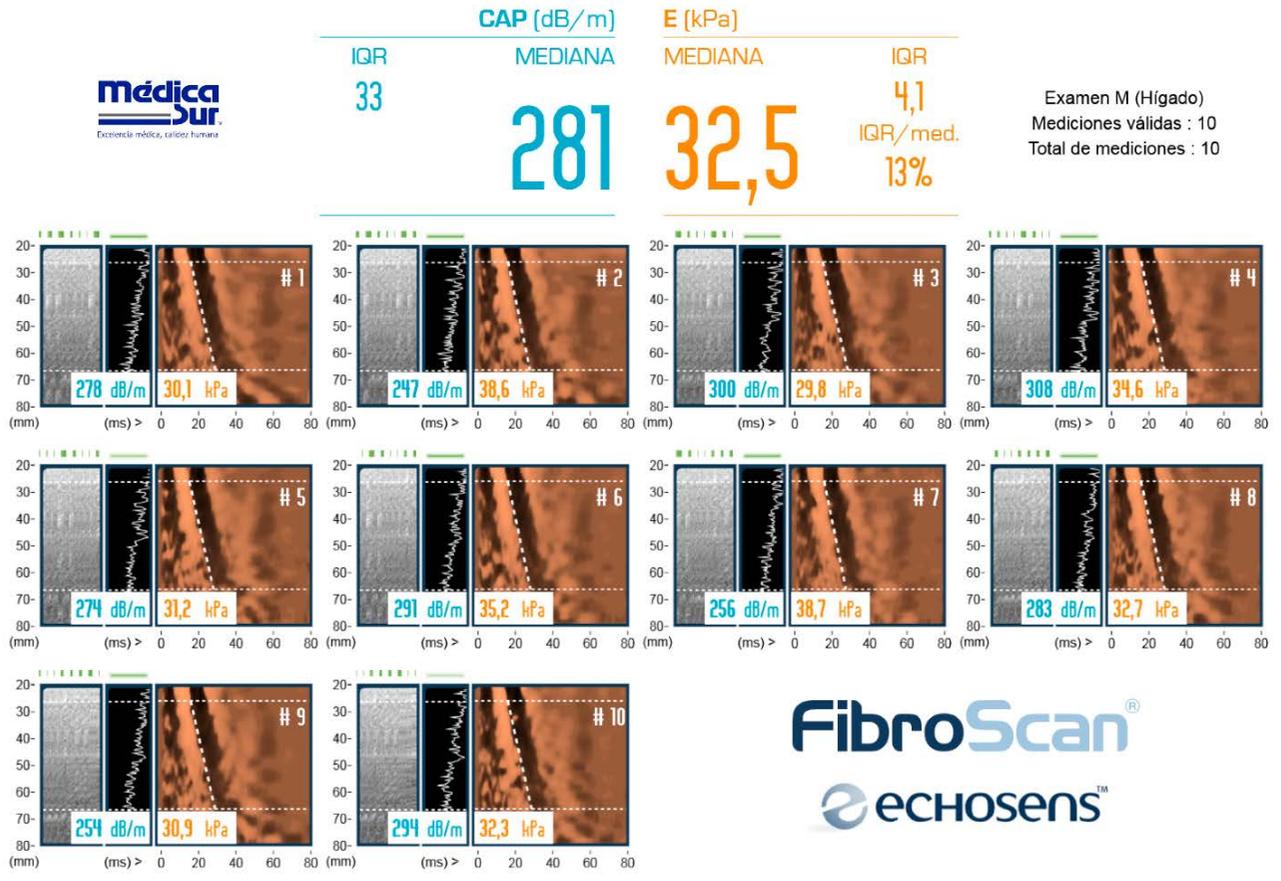
Introducción

La mayoría de las enfermedades hepáticas que se manifiestan por inflamación crónica van a resultar en fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La fibrosis hepática es la formación de cicatrices fibrosas que reemplaza el tejido hepático lesionado como consecuencia de la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular incluyendo colágeno tipo I y tipo III (1).

La rigidez hepática se relaciona con el grado de fibrosis hepática que causa hipertensión portal y las complicaciones de ésta, incluyendo várices gastroesofágicas, ascitis y encefalopatía hepática. Desde la práctica de la medicina en el antiguo Egipto, la práctica de la palpación guardaba una especial importancia y Karl Stern en 1930 realizó la primera descripción de la palpación hepática en la literatura médica: “Había tantas formas en las que el margen del hígado puede subir hacia el dedo que palpa” (2). En muchos pacientes con fibrosis hepática avanzada sin signos clínicos de cirrosis (ictericia, ascitis, circulación colateral abdominal o asterixis, entre otros), la palpación del hígado en el epigastrio tiene una sensibilidad del 86% y especificidad del 67% para el diagnóstico de cirrosis hepática, con un valor predictivo positivo del 62% y negativo del 91% (3).

El estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis hepática es la biopsia hepática, sin embargo, como cualquier procedimiento invasivo conlleva un riesgo de complicaciones

Figura 1. Elastografía transitoria por FibroScan® en una mujer de 69 años e IMC 21.6 kg/m² con hepatitis autoinmune.



Las 10 lecturas válidas de elasticidad con sonda M reportaron una mediana de 32.5 kPa que corresponde a fibrosis grado 4 (F4) con una razón IQR/med de 13% (confiable). La mediana del parámetro de atenuación controlada (CAP) fue de 281 dB/m que corresponde a esteatosis grado 2 (s2).

incluyendo error de muestreo, dolor, hemorragia o raramente la muerte (4). Por tanto, existe un amplio interés en el desarrollo y validación de métodos no invasivos, tanto bioquímicos como por imagen, para el diagnóstico de fibrosis hepática, entre los cuales la elastografía transitoria y la elastografía por resonancia magnética han cobrado auge en los últimos años.

Elastografía transitoria

La elastografía transitoria es una técnica de ultrasonido descrita en 1990 basada en la hipótesis que las propiedades viscoelásticas de los tejidos pueden deducirse del estudio de la propagación de las ondas de corte de baja frecuencia y que la rigidez de los tejidos (hepático o esplénico) se relaciona con la progresión de la hipertensión portal (5). En palabras sencillas: mientras más rápida la onda, más rígido

el tejido y mientras más lenta la onda, más blando el tejido.

Existen varias modalidades de elastografía transitoria de acuerdo con la técnica de obtención de imagen (imágenes por tensión o imágenes por onda de corte). La más ampliamente utilizada es la elastografía por onda de corte (shear wave elastography) desarrollada por Echosens™ (París, Francia) con el FibroScan® que aplica una fuerza dinámica vibratoria al tejido hepático. El FibroScan® dispone de una sonda M (3.5 MHz, 9 mm de diámetro y 2.5-6.5 cm de profundidad de medición) y una sonda XL (2.5 MHz, 12 mm de diámetro y 3.5-7.5 cm de profundidad de medición) que se recomienda utilizar en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² (6). La medición de rigidez hepática por FibroScan® arroja un resultado en kiloPascuales (1 Pascal [Pa] = 1 kg·m⁻¹·s⁻²) correspondiente a la mediana de 10 mediciones válidas, el rango intercuartil de las mediciones y la razón entre dicho rango intercuartil y la mediana, expresado en porcentaje (Figura 1).

Tabla 1. Correlación entre decibeles (dB) del parámetro de atenuación controlada por FibroScan® y grados de esteatosis hepática.

Intervalo	Grado	Interpretación
<232 dB	S0	Menos del 5% de las células hepáticas con contenido graso
232-256 dB	S1	Más del 5% de las células hepáticas con contenido graso
257-290 dB	S2	Más del 33% de las células hepáticas con contenido graso
290-326 dB	S3	Más del 66% de las células hepáticas con contenido graso

Adicionalmente, se obtiene el parámetro de atenuación controlada (controlled attenuation parameter; CAP) en decibeles (dB) como marcador subrogado de la esteatosis hepática y su correspondiente rango intercuartil. El área bajo la curva para esteatosis hepática reportado es de 0.82-0.85 para un grado mayor a S1, de 0.87-0.88 para un grado mayor a S2 y 0.87-0.94 para un grado S3 (7). En la Tabla 1 se resumen el criterio utilizado en la Clínica de Obesidad y Enfermedades Digestivas en la Fundación Clínica Médica Sur.

Un FibroScan® confiable se ha definido como un examen con ≥ 10 disparos (mediciones) válidas y tasa de éxito $\geq 60\%$ con una razón del rango intercuartil entre la mediana $\leq 30\%$ (8). Sin embargo, con la definición clásica se ha reportado una tasa de discordancia del 15 a 22%. Por lo tanto, se han propuesto nuevos criterios de confiabilidad que se resumen en la Tabla 2. En el canal oficial de Echosens™ se describe la técnica correcta para la utilización del FibroScan® bajo la siguiente liga: <https://youtu.be/UAWkRCUiiGA>.

De acuerdo con la enfermedad hepática en estudio, se han descrito distintos puntos de corte para la medición de rigidez hepática por FibroScan® correspondientes a

las diferentes etapas de fibrosis hepática por histología (desde F0 hasta F4). En la Figura 2 se ilustra la correlación entre rigidez hepática por FibroScan® y el grado de fibrosis hepática por puntaje METAVIR o Brunt.

La alteración de la arquitectura hepática por fibrosis incrementa la resistencia vascular intrahepática que favorece la vasodilatación esplácnica y el flujo retrógrado de la vena porta a la vena gástrica izquierda y várices esofágicas inferiores (9).

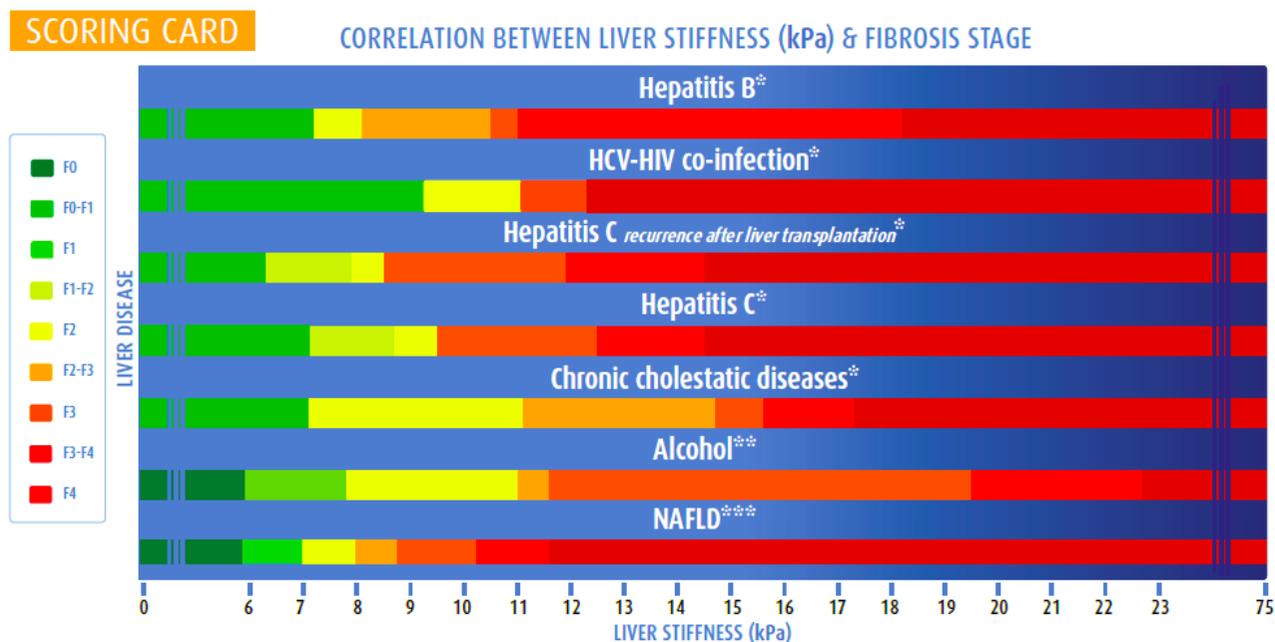
El riesgo de por vida de desarrollar várices esofágicas en pacientes con cirrosis es de 5 a 15% por lo que el tamizaje y erradicación previo a un evento de hemorragia, es un pilar para reducir el riesgo de descompensación (10).

Se han descrito varios algoritmos que combinan la cifra absoluta de plaquetas y los valores de rigidez hepática por FibroScan® para predecir el riesgo de encontrar várices esofágicas que requieren tratamiento, entre ellos los criterios de Baveno VI (plaquetas $>150 \times 10^9/L$ y rigidez <20 kPa) (10), Baveno VI expandido (plaquetas $>110 \times 10^9/L$ y rigidez <25 kPa) (11), Tosetti (plaquetas $>125 \times 10^9/L$ y rigidez <30 kPa) (12) y Ding (plaquetas $>100 \times 10^9/L$ y rigidez ≤ 25 kPa) (13), con una tasa del 20 a 50% para reducir el número de endoscopías innecesarias.

Tabla 2. Criterios de confiabilidad para medición de rigidez hepática con FibroScan® (8).

Razón de rango intercuartil / mediana			
Rigidez hepática	$\leq 10\%$	11 a 30%	$> 30\%$
< 7.1 kPa	Muy confiable	Confiable	Confiable
≥ 7.1 kPa	Muy confiable	Confiable	Poco confiable

Figura 2. Correlación entre rigidez hepática por FibroScan® (kPa) y estado de fibrosis hepática por puntaje metavir* y puntaje de Brunt ** y ***.



Variables de confusión

Tradicionalmente se ha asociado el incremento de la rigidez hepática como sinónimo de fibrosis, sin embargo, múltiples condiciones independientes del grado de fibrosis pueden afectar las mediciones por FibroScan®. Las principales variables de confusión descritas son la necroinflamación en hepatitis aguda (y expresada como transaminitis), congestión vascular y colestasis mecánica. Adicionalmente, el consumo de alcohol y alimentos, retención de agua, amiloidosis y cambios hemodinámicos provocados como maniobra de Valsalva y ortostatismo, pueden incrementar las mediciones (14). Es importante destacar, que cualquier artefacto técnico o variable de confusión siempre va a sobreestimar la rigidez hepática, por lo que una medición normal excluye cualquier manifestación hepática por valor predictivo negativo excelente.

Limitaciones

La elastografía por FibroScan® requiere del dispositivo fabricado por Echosense™, por lo tanto, su disponibilidad es limitada. La región de interés no puede seleccionarse

dentro del parénquima hepático ya que se utilizan marcadores anatómicos y puede ocurrir sesgo de muestreo ya que la fibrosis en las etapas tempranas no se distribuye de manera uniforme en el hígado. En pacientes con ascitis y obesidad, la distancia entre la sonda y la cápsula hepática es mayor y puede causar artefactos de medición (15).

Elastografía por resonancia magnética

La elastografía por resonancia magnética es más exacta para identificar el grado de fibrosis (>90%) con una concordancia interobservador casi perfecta ($k=0.99$; IC95% 0.98-1.00) (16). Se han descrito múltiples técnicas y terminología para la elastografía por resonancia magnética, que pueden llevar a confusión en la interpretación y comparación de los resultados.

El impulsor mecánico de ondas neumáticas localizado fuera de la sala del resonador genera vibraciones acústicas continuas (60 HZ) y se conecta a un impulsor pasivo que se fija a la pared abdominal del paciente en la zona del hígado para transmitir las ondas vibratorias a la cavidad abdominal. Las imágenes anatómicas y dinámicas se generan por la secuencia de pulsos y el algoritmo inverso

recupera uno o más parámetros mecánicos para producir un elastograma a color con un rango de rigidez de 0-8 kPa (17, 18). A diferencia del resto de técnicas de elastografía descritas, en la resonancia magnética se puede evaluar la totalidad del parénquima hepático, por lo que el sesgo de muestreo es inexistente.

En un metaanálisis de 64 estudios y 13 046 pacientes con hígado graso no alcohólico, la elastografía por resonancia magnética reportó una sensibilidad del 84% con especificidad del 90% para detectar fibrosis avanzada con un área bajo la curva de 0.96 (19).

Adicionalmente, la elastografía por resonancia magnética se ha utilizado como predictor de várices esofágicas. En un estudio retrospectivo, la rigidez hepática >4.58 kPa reportó un área bajo la curva de 0.821 para cualquier tipo de várices esofágicas y >4.81 kPa un área bajo la curva de 0.755 para várices esofágicas que requieren tratamiento (≥ 5 mm, <5 mm en pacientes con Child-Pugh C, marcas rojas, puntos de “rojo-cereza”, hematoquistes o eritema difuso) (20).

Limitaciones

Los pacientes con sobrecarga de hierro (por ejemplo, enfermedad de Wilson) puede interferir en la adquisición e interpretación de las imágenes. La resonancia magnética requiere un tiempo mayor de realización (de 45 a 90 minutos) y los pacientes con claustrofobia pueden ser considerados como “no aptos” para el estudio. Por último, es el estudio más costoso, no está disponible en todos los centros y requiere de una infraestructura especial para su instalación, así como radiólogos expertos para su interpretación (17).

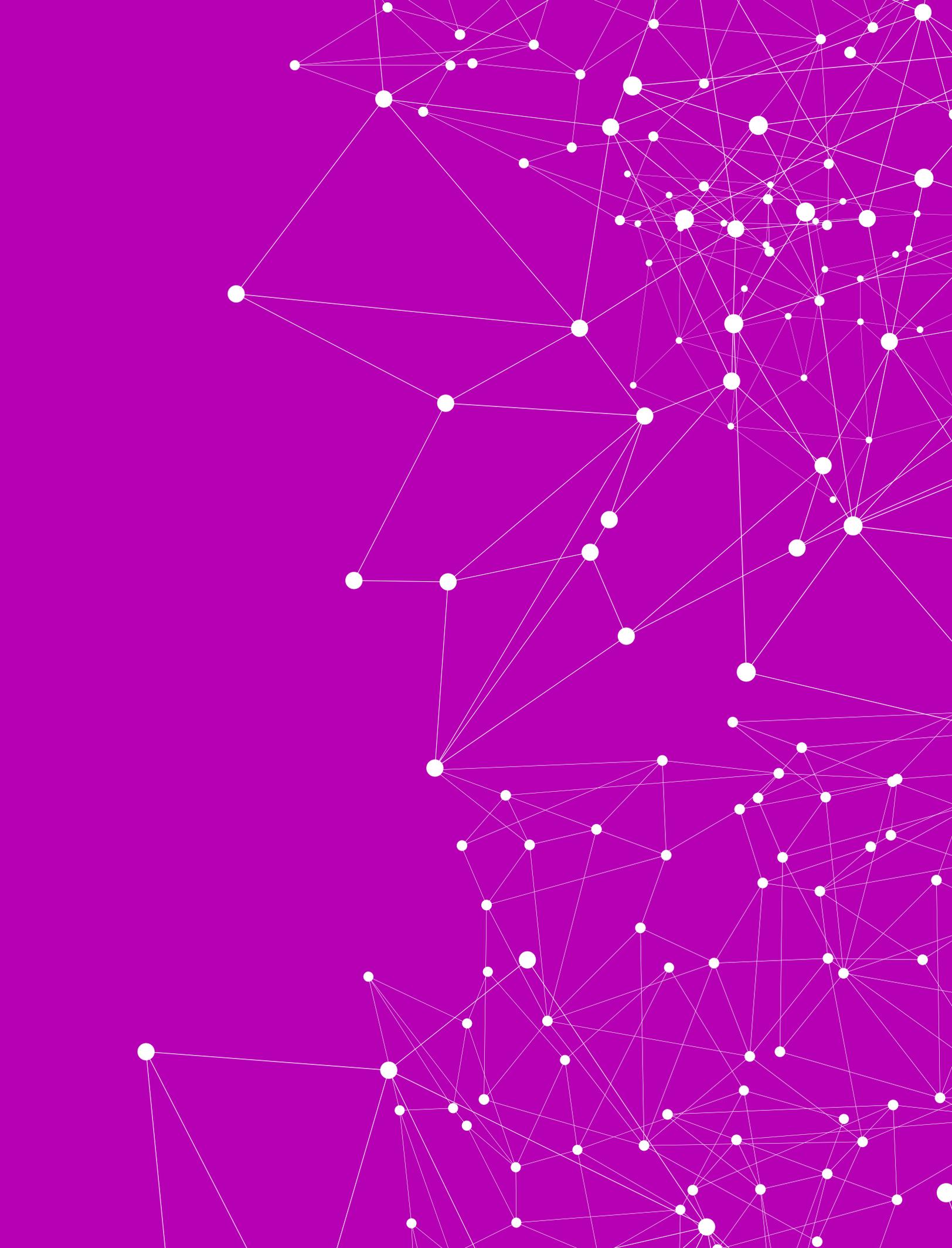
Conclusión

La elastografía por FibroScan® y resonancia magnética permiten una predicción precisa del grado de fibrosis hepática para definir el pronóstico y planificar el tratamiento en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

Referencias

1. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; (Epub ahead of print): DOI:10.1038/s41575-020-00372-7.
2. Wells PNT, Liang HD. Medical ultrasound: Imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface*. 2011; 8(64): 1521-49.
3. McCormick PA, Nolan N. Palpable epigastric liver as a physical sign of cirrhosis: A prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(12): 1331-4.
4. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020; 1-8.
5. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002; 49(4): 436-46.
6. Berger A, Shili S, Zuberbuhler F, Hiriart JB, Lannes A, Chermak F, *et al*. Liver stiffness measurement with fibroscan: Use the right probe in the right conditions! *Clin Transl Gastroenterol*. 2019; 10(4): 1-8.
7. Sasso M, Sandrin L. Steatosis assessment by controlled attenuation parameter (CAPTM). En: Mueller S, editor. *Liver Elastography: Clinical Use and Interpretation*. 1a ed. Suiza: Springer; 2020. pp. 413-39.
8. Boursier J. Quality Criteria for Liver Stiffness Measurement by Transient Elastography. En: Mueller S, editor. *Liver Elastography: Clinical Use and Interpretation*. 1a ed. Suiza: Springer; 2020. pp. 479-94.
9. Hilzenrat N, Sherker AH. Esophageal Varices: Pathophysiology, Approach, and Clinical Dilemmas. *Int J Hepatol*. 2012; 2012: 1-2.
10. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, Berzigotti A, Bosch J, Burroughs AK, *et al*. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 743-52.
11. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, *et al*. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology*. 2017; 66(6): 1980-8.

12. Tosetti G, La Mura V, Aghemo A, Lampertico P, D'Ambrosio R, Viganò M, *et al.* Screening of oesophagogastric varices in virus-related compensated advanced chronic liver disease: Beyond the Baveno VI criteria. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(1): e38.
13. Ding NS, Nguyen T, Iser DM, Hong T, Flanagan E, Wong A, *et al.* Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int.* 2016; 36(2): 240-5.
14. Mueller S. Introduction to confounders of elevated liver stiffness. En: Mueller S, editor. *Liver Elastography: Clinical Use and Interpretation.* 1a ed. Suiza: Springer; 2020. pp. 225-32.
15. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7857-67.
16. Runge JH, Bohte AE, Verheij J, Terpstra V, Nederveen AJ, Van Nieuwkerk KMJ, *et al.* Comparison of interobserver agreement of magnetic resonance elastography with histopathological staging of liver fibrosis. *Abdom Imaging.* 2014; 39(2): 283-90.
17. Guglielmo FF, Venkatesh SK, Mitchell DG. Liver MR elastography technique and image interpretation: Pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2019; 39(7): 1983-2002.
18. Guo J, Sack I, Marticorena Garcia SR. Liver magnetic resonance elastography: Clinical use and interpretation. En: Mueller S, editor. *Liver Elastography: Clinical Use and Interpretation.* 1a ed. Suiza: Springer; 2020. pp. 69-93.
19. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017; 66(5): 1486-501.
20. Shin SU, Lee JM, Yu MH, Yoon JH, Han JK, Choi BI, *et al.* Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis: Usefulness of three-dimensional MR elastography with echo-planar imaging technique. *Radiology.* 2014; 272(1): 143-53.



Evaluación bioquímica de la fibrosis hepática

Aldo Torre Delgadillo



Introducción

Las enfermedades hepáticas son una causa importante de salud a nivel mundial. La inflamación crónica es un constante durante las enfermedades hepáticas haciendo que la fibrosis secundaria al proceso inflamatorio sea un proceso dinámico independientemente de la causa sea metabólica, viral, autoinmune o alcohol (1).

Dentro de las enfermedades condicionantes de la fibrosis hepática se estima que 240 millones de personas tienen virus B (2), 160 millones virus C (3), 25% de la población a nivel mundial tiene esteatosis hepática (4), y más del 20% de la población de más de 15 años ha consumido al menos 50 g de alcohol al menos una vez a la semana (5).

Dependiendo del tipo de lesión hepática, varios mecanismos existen de activación de reacciones inmunes que pueden llevar a fibrosis. El entendimiento de estos mecanismos inmunes de inflamación y fibrosis nos ha llevado a el desarrollo de métodos de diagnóstico y tratamiento en la fibrosis hepática.

La cirrosis hepática se caracteriza por el depósito de fibras de colágeno a nivel de los hepatocitos, siendo el responsable de los cambios estructurales y funcionales de los mismos. Además, sabemos que el grado de fibrosis es uno de los principales factores pronóstico de las enfermedades hepáticas, y la misma se relaciona con el riesgo de progresión a cirrosis y sus complicaciones (6). Por ello, es importante identificar a los pacientes en las fases iniciales de la inflamación crónica del hígado, lo cual permitirá incidir de manera efectiva en la historia natural de la enfermedad, detener o retrasar su evolución (7).

Diagnóstico de la fibrosis

La biopsia hepática es el procedimiento de referencia para la evaluación de la fibrosis hepática, pero el hecho de ser invasiva, el riesgo que puede tener el paciente, costo elevado, error de muestreo, y variabilidad inter-observador hacen que no sea el procedimiento de primera línea en los pacientes con fibrosis hepática (8).

Por este motivo se han buscado diversos métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis. Estos métodos se clasifican en biológicos basados en la determinación de marcadores serológicos, o físicos, basados en la evaluación radiológica o elastográfica del hígado (9). En la presente revisión se hablará de los métodos biológicos en el diagnóstico de la fibrosis.

Marcadores séricos

La aplicación de los marcadores séricos tiene muchas ventajas como son la disponibilidad, costos relativamente más bajos, y la aplicabilidad. La mayoría de los marcadores han sido extensamente evaluados en pacientes con daño hepático por alcohol, virus C, virus B, VIH, y esteatosis hepática (10). Los índices que emplean son fórmulas matemáticas que combinan variables como edad, índice de masa corporal (IMC), plaquetas, transaminasas, tiempo de protrombina, colesterol (11).

Muchos de estos modelos cuentan y están protegidos con patentes como FibroTest (12) y Fibro-Meter (13). Estos métodos nos permiten evaluar en forma correcta la fibrosis, evitando la realización de una biopsia en el 30 a 50% de los casos (9).

Los marcadores serológicos directos están constituidos por una serie de proteínas implicadas en la síntesis como lo son la lámina, el ácido hialurónico, YKL-40, así como proteínas de degradación de la matriz extracelular como las metalo-proteinasas y sus inhibidores (TIMP), proteína implicadas en la síntesis de colágeno como pro-colágena III, por lo que todos estos marcadores están relacionados con la fibrogénesis y la fibrólisis.

Por su lado, los marcadores indirectos están constituidos por parámetros bioquímicos simples que estiman la severidad de la enfermedad.

Con lo anterior contamos con los siguientes índices para determinar la fibrosis hepática:

- a. **Fibro-test.** Combina seis marcadores directos e indirectos como alfa 2 macroglobulina (el cual es un reactante de fase aguda e inhibidor de proteasas), haptoglobina (que tiene asociación negativa con la fibrosis), apolipoproteína A1 (que se asocia a fibrosis), la bilirrubina total y la gamaglutamil transpeptidasa, con lo cual se identifican pacientes con fibrosis avanzada con sensibilidad de 0.70, y valor predictivo positivo (VPP) del 92%, evitando la biopsia hepática en la mitad de los pacientes (14).
- b. **Índice APRI.** Este índice incluye el cociente de aspartato aminotransferasa (AST) / plaquetas (15). Su punto de corte ≤ 0.5 o ≥ 1.5 clasifica correctamente como fibrosis significativa en un 51% de los pacientes, con un VPP de 88%, descartando cirrosis con un valor predictivo negativo (VPN) del 93%. Recientemente una revisión sistemática en pacientes con VHC (cohorte de 4266 pacientes), mostró AUROC de 0.76 (0.74 – 0.79), y de 0.82 (0.79 – 0.86) para fibrosis y cirrosis, respectivamente (16).
- c. **Índice de Forns.** Este índice utiliza una fórmula sencilla de marcadores indirectos tales como la edad, la GGT, plaquetas y colesterol. Se identifican dos puntos de corte menor de 4.21, y mayor de 6.9 para identificar o excluir fibrosis significativa, presentando un VPN del 96% para excluir fibrosis en el 45% de los pacientes (11).
- d. **Índice FIB 4.** Combina el recuento de plaquetas, ALT, AST y edad. Un índice de FIB 4 < 1.45 tiene un VPN del 94.7% para excluir fibrosis importante con una sensibilidad del 74.3%. Un valor de FIB 4 < 3.25 tiene un VPP para fibrosis importante (F3-F4) del 82.1%, con especificidad del 98.2% (17).
- e. **NAFLD fibrosis score.** Es quizá el índice más validado en los pacientes con esteatosis hepática. Incluye edad, glucosa, IMC, plaquetas, albúmina, cociente AST/ALT para establecer la presencia o ausencia de fibrosis significativa. La presencia de un valor < -1.4555 excluye la presencia de fibrosis significativa con un VPN del 93%. Teniendo un punto de corte mayor en 0.676 se establece fibrosis avanzada con VPP del 90%, pudiendo evitar la biopsia hepática en un 75% de los casos (18).

f. **Fatty liver index (FLI).** Es un marcador serológico indirecto que combina IMC, perímetro abdominal, gamaglutamil transpeptidasa, y triglicéridos. En principio predice la presencia o no de esteatohepatitis no alcohólica (HGNA) (19). En un estudio reciente se le encontró utilidad en la detección precoz de fibrosis hepática, para lo cual se le agregó al algoritmo las variables de sexo, edad, AST, plaquetas, y tiempo de protrombina, con una sensibilidad del 78% vs. 76.6 % al compararlo contra FIB-4 (20).

Conclusión

La fibrosis hepática es un factor de mal pronóstico en las enfermedades hepáticas crónicas. Los métodos no invasivos serológicos de diagnóstico de la fibrosis nos permiten la detección oportuna, y el tratamiento precoz de los pacientes con fibrosis, teniendo una buena fiabilidad diagnóstica, especialmente en los grupos de fibrosis significativa.

Referencias

1. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest* 2017; Jan 3; 127(1): 55-64.
2. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM *et al.* AASLD guidelines for the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-83.
3. European Association for the study of liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
4. 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.
5. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399-420.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N *et al.* Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver related mortality. *Hepatology* 2011; 53: 1874-82.
7. Ginés P, Graupera I, Lammert F *et al.* Screening for liver fibrosis in the general population: A call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 256-60.
8. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
9. Carrion JA. Evaluación de la fibrosis asociada a la enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 38-45.
10. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/ VHC coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
11. Forns X, Ampurdanés S, Llovet JM *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.

12. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L *et al.* MULTI-VIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.
13. Calés P, de Ledinghen V, Halfon P *et al.* Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood test for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28: 1352-62.
14. Poynard T, Morra R, Halfon P *et al.* Meta-analysis of fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40.
15. Wai CT, Greeson JK, Fontana RJ *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
16. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for the staging of hepatitis C related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 726-36.
17. Vallet Pichard A, Mallet V, Nalpas B *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection: Comparison with the liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-6.
18. Angulo P, Hui JM, Marchesini G *et al.* The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.
19. Bedogni G, Bellentani S, Migliolo L *et al.* The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33.
20. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V *et al.* A stepwise algorithm using an-at a glance first line test for the noninvasive diagnosis and advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1158-65.



La biopsia hepática, lo que debemos saber

Gerardo Aristi Urista



La importancia de proporcionar información clínica al patólogo

La idea principal que debemos tener al finalizar este capítulo es que la biopsia hepática no es una especie de “bola de cristal” que permite al anatomopatólogo hacer diagnósticos precisos, de una manera mágica. El diagnóstico de una enfermedad no puede efectuarse de forma automática al momento en que se observa un corte histológico a través de los oculares de un microscopio.

Esta creencia es, quizá, el error más común que comete el médico clínico cuando decide efectuar una biopsia hepática. El diagnóstico de una enfermedad hepática es, como en todas las áreas de la medicina, multidisciplinario, complejo, y requiere reunir y analizar toda la información clínica y paraclínica posible. La biopsia hepática entonces, debe considerarse una consulta médica. Es fundamental que el clínico proporcione información detallada al anatomopatólogo.

La información clínica necesaria que debe acompañar una biopsia hepática es:

- a. **Información básica del paciente (nombre, sexo, edad).**
- b. **Resumen clínico:**
 - Antecedentes de importancia.
 - Tiempo de evolución del padecimiento (mayor o menor a 6 meses)
 - Manifestaciones principales (insuficiencia hepática, colestasis/ictericia, otras).
- c. **Exámenes paraclínicos:**
 - Laboratorio:
 - i. Pruebas de función hepática
 - ii. Serología de virus hepatotrópicos/no hepatotrópicos: A, B, C, –otro– (anticuerpos, antígenos, ADN o ARN viral: tipo, título)

iii. Autoanticuerpos séricos:

- Antinucleares
 - Antimitocondriales
 - Antimúsculo liso
 - Antimicrosomales hígado/riñón
 - Anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
- Estudios de imagen, particularmente de hígado y vías biliares: colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, USG, TA, RMN, otros.
 - Otros estudios paraclínicos relevantes.
 - Diagnóstico(s) clínico(s).

La biopsia hepática es una técnica auxiliar y complementaria en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas.

Biopsia hepática “óptima”

No hay acuerdo universal en los parámetros de una biopsia ideal; sin embargo, podemos considerar los siguientes: obtenerla con aguja cortante de calibre 16 (1.6 mm de diámetro), o en su defecto 18 (1mm de diámetro), de 3 cm de largo, no fragmentada y con, al menos, 11 tríadas portales en el examen histológico. Es importante que el clínico reconozca que la interpretación microscópica será limitada en biopsias pequeñas o fragmentadas. La fijación adecuada, en solución de formaldehído al 4% (formalina al 10%) es crucial, y ésta es responsabilidad del médico que toma la biopsia. Artificios por mala fijación son irreversibles y pueden imposibilitar totalmente la interpretación microscópica.

Cambios microscópicos y su nomenclatura

Aclarar algunos términos histopatológicos que aparecerán varias veces, posiblemente permita una mejor comprensión del texto:

- Inflamación portal: presencia de infiltrado inflamatorio en las tríadas (espacios porta).
- Inflamación lobular: infiltrado inflamatorio fuera de las tríadas, afecta el parénquima (regiones centrolobulillar, mediozonal y periportal o zonas 1, 2, 3 del acino).

- Inflamación de interfase o hepatitis de interfase: ocurre en el límite entre tríada portal y hepatocitos periportales (generalmente se acompaña de necrosis de los hepatocitos que bordean el espacio porta, denominados “placa limitante”).
- Patrón histológico: aspecto microscópico a bajo aumento de una lesión; en general no es totalmente específico, pero orienta el diagnóstico anatomopatológico.

Abarcar en este resumen todos los cambios microscópicos que ocurren en las enfermedades hepáticas es imposible, y está fuera de los objetivos del curso; lo mismo ocurre con la nomenclatura histopatológica de estos. Por tal motivo, a continuación, sólo comentaré algunos detalles relevantes sobre aspectos clínicos y anatomopatológicos básicos que deben considerarse al tomar e interpretar una biopsia hepática, para el diagnóstico de diversas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas.

Enfermedades no neoplásicas

Enfermedades metabólicas

En general, el diagnóstico de estos padecimientos no se efectúa mediante biopsia hepática. Una vez que se sospecha clínicamente, son necesarias pruebas bioquímicas y moleculares. La tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa y la colestasis intrahepática progresiva familiar; todas cursan con daño hepático, pero no tienen cambios microscópicos específicos (el diagnóstico no es histopatológico) (1). Por otro lado, son muy pocas las enfermedades metabólicas que tienen hallazgos microscópicos/ultraestructurales (microscopia electrónica de transmisión) más o menos característicos, que pueden ayudar en el diagnóstico: mucoviscidosis –fibrosis quística–, esfingolipidosis –enfermedad de Niemann-Pick y Tay-Sachs–, glucogenosis tipo II y IV, protoporfiria eritropoyética, síndrome de Dubin-Johnson y mucopolisacáridosis, entre otras.

La mayor parte de todos estos padecimientos metabólicos se manifiestan en edad pediátrica, con tres excepciones importantes: hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina y enfermedad de Wilson.

En la hemocromatosis el hallazgo microscópico característico es el depósito excesivo de hierro, en forma de he-

mosiderina, en el citoplasma de hepatocitos y macrófagos sinusoidales (células de Kupffer) que, aunque se observa con tinción de hematoxilina-eosina, se confirma con tinción de ferrocianuro férrico (“azul de Prusia” o “tinción de Perls”). En pacientes con sospecha histopatológica, se aconseja cuantificar ferritina sérica e incluso efectuar prueba molecular para mutación C282Y/gen HFE. Es importante diferenciarla de la hemosiderosis secundaria (anemias hemolíticas, transfusiones múltiples, hemodiálisis). La deficiencia de alfa-1-antitripsina puede tener presentación pediátrica (hepatitis neonatal) y adulta (hepatitis crónica), y el cambio microscópico característico son los glóbulos eosinófilos (hialinos) formados por la enzima mutante acumulada en el citoplasma de hepatocitos periportales (PASchiff positivos) o periseptales, cuando hay cirrosis.

Finalmente, la enfermedad de Wilson (acúmulo anormal de cobre) es “la gran imitadora” y debe considerarse siempre, particularmente en pacientes jóvenes (segunda década), con manifestaciones de insuficiencia hepática aguda, crónica o fulminante. El diagnóstico es sumamente difícil por varios motivos: su presentación clínica es variable; puede tener diversos patrones histológicos, ninguno específico (hepatitis portal/lobular, esteatohepatitis o necrosis submasiva), las tinciones histoquímicas “clásicas” –ácido rubeánico y rodanina– en realidad no son confiables. Además, los otros hallazgos clínicos y paraclínicos no son absolutamente específicos (trastornos neurológicos/siquiátricos, anemia hemolítica no inmune, anillo corneal de Kaiser-Fleischer y ceruloplasmina baja). El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse mediante cuantificación bioquímica de cobre en tejido hepático –en fresco o incluso fijado e incluido en parafina–, y/o prueba molecular (mutaciones en gen ATP7B de proteína transportadora de cobre).

Atresia biliar

Conviene mencionar esta enfermedad de etiopatogenia no muy clara, que produce ictericia neonatal o infantil, puesto que requiere tratamiento quirúrgico temprano (óptimamente en los 45-60 días de edad), con hepatoportoenterostomía (procedimiento de Kasai). La biopsia hepática brinda información crucial sobre qué pacientes pueden beneficiarse con la cirugía.

Básicamente la atresia biliar provoca un patrón biliar obstructivo (proliferación ductular) con fibrosis y mínima inflamación lobular. La biopsia, en este caso, se emplea

como técnica auxiliar en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que no requieren hepatoportoenterostomía (hepatitis neonatal idiopática, deficiencia de alfa-1-antitripsina, etcétera).

Hepatitis

Por definición, *hepatitis* se refiere a un proceso necro-inflamatorio que puede o no acompañarse de fibrosis. Pueden ser agudas y crónicas, pero esta separación se hace por el tiempo de evolución (menor o mayor a 6 meses), no por las características histológicas. Con excepción de la fibrosis, que es un hallazgo que revela cronicidad, el resto de las alteraciones microscópicas (necrosis e inflamación) pueden presentarse en hepatitis agudas y crónicas por igual. Su etiología, grado y curso clínico son variados. La etiología en ambas (aguda y crónica) es similar: viral (virus hepatotrópicos y no hepatotrópicos), autoinmune, medicamentos y otros padecimientos (enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina).

Los cambios microscópicos, para todas las etiologías son muy similares, y rara vez son específicos: a) inflamación (portal, lobular, de interfase), b) necrosis (individual –cuerpo apoptótico o de Councilman–, confluyente –zonal/no zonal, en puente, de la placa limitante–, submasiva/masiva), c) cambios degenerativos (degeneración balonide de hepatocitos), d) cambios regenerativos (proliferación colangiolar o “reacción ductular”) y e) fibrosis (no siempre se presenta, y cuando ocurre es el único cambio microscópico que denota cronicidad).

Aunque no es un dato categórico, en la hepatitis aguda, la inflamación lobular es más intensa que la inflamación portal; en otras palabras, en la hepatitis aguda es característica la “hepatitis lobular”. Las hepatitis virales agudas pueden ser producidas por virus hepatotrópicos y no hepatotrópicos. En el caso de virus hepatotrópicos (A, B, C, D, E), para fines prácticos, no hay cambios microscópicos distintivos, el diagnóstico etiológico se establece por marcadores serológicos (antígenos virales, anticuerpos contra antígenos virales o pruebas moleculares –PCR–). Ocasionalmente, pueden emplearse técnicas auxiliares en tejido (biopsia), con anticuerpos dirigidos contra antígenos virales (inmunohistoquímica), pero en general no funcionan en hepatitis aguda, sólo en casos de hepatitis crónica.

A diferencia de los virus hepatotrópicos, algunos virus no hepatotrópicos (citomegalovirus, virus herpes,

Tabla 1. Daño hepático por medicamentos.

Patrón histológico	Drogas/medicamentos comúnmente involucrados	Diagnósticos diferenciales
HEPATITIS		
Hepatitis aguda y colestásica	NUMEROSOS	Hepatitis viral, autoinmune, enfermedad de Wilson, idiopática
Necrosis e inflamación intensas	Isoniazida, inhibidores MAO, anticonvulsivos (fenitoína, valproato), antimicrobianos (sulfonamidas, cotrimoxazol, ketoconazol)	Hepatitis autoinmune, viral, enfermedad de Wilson
Necrosis con inflamación mínima/ausente	Acetaminofén, cocaína, MDMA (“éxtasis”), tetracloruro de carbono	Hepatitis por herpes o adenovirus, enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmune (serología negativa)	Lisinopril, sulfonamidas, trazodone, uracilo, tegafur, tamoxifen, methotrexate	Hepatitis autoinmune, hepatitis viral crónica, enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmune inducida por drogas	Minociclina, nitrofurantoína, metildopa, clometacina	Hepatitis autoinmune
COLESTASIS		
Colestasis “blanda”	Esteroides anabólicos/androgénicos/estrogénicos, aine’s (nimesulida, piroxicam)	Sepsis, insuficiencia cardíaca, choque, obstrucción biliar, colestasis intrahepática benigna, colestasis del embarazo
Hepatitis colestásica	Clorpromazina, claritromicina	Hepatitis viral, obstrucción de vías biliares
HEPATITIS GRANULOMATOSA	Isoniazida, interferón, fenitoína, alopurinol	Infecciones, sarcoidosis, colangitis biliar primaria, talco, metales
ESTEATOSIS / ESTEATOHEPATITIS		
Esteatosis macrovesicular	Alcohol, esteroides, nutrición parenteral total, oro, hidrocarburos clorados, quimioterápicos (5-fluoruracilo)	Diabetes, obesidad, enfermedad de Wilson, hepatitis c
Esteatosis microvesicular	Cocaína, tetraciclinas, ácido valproico, zidovudina	Alcohol, esteatosis aguda del embarazo, deficiencia de carnitina, Sd. Reye
Esteatohepatitis	Amiodarona, irinotecan, perhexileno	Diabetes, obesidad, enfermedad de Wilson, hepatitis c
ANORMALIDADES VASCULARES		
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Oxaliplatino, alcaloides de pirrolizidina, quimioterapia para Ila	Obstrucción de flujo venoso, insuficiencia cardíaca derecha

MDMA:3,4-metilendioxi metanfetamina.

adenovirus) pueden producir cambios citopáticos característicos (particularmente inclusiones intranucleares que pueden observarse en hematoxilina/eosina), que orientan el diagnóstico anatomopatológico. Si se tienen los anticuerpos y sondas, puede usarse inmunohistoquímica y biología molecular como auxiliares diagnósticos.

De la misma manera que en las hepatitis agudas, en las hepatitis crónicas por virus hepatotrópicos, el diagnóstico etiológico se establece por marcadores serológicos. No hay cambios microscópicos que permitan sugerir la etiología, o muy raramente se encuentran (hepatocitos con citoplasma “en vidrio esmerilado” o “núcleos arenosos” por virus B). Ocasionalmente, el patólogo puede determinar la etiología empleando técnicas auxiliares (inmunohistoquímica con anticuerpos dirigidos contra antígenos virales, o técnicas moleculares –hibridación *in situ*–).

La biopsia hepática en pacientes con hepatitis viral crónica se efectúa, en general, para determinar actividad (necrosis e inflamación) y fibrosis (esta última se recomienda evaluarla con tinciones histoquímicas –tricromico de Masson–). Estos son parámetros cruciales para el tratamiento y pronóstico.

Existen varios sistemas para cuantificar estos cambios: Knodell (HAI), Metavir, Ishak, Scheuer, Batts-Ludwig. En realidad, cualquiera de estos sistemas puede funcionar, mientras exista conocimiento y acuerdo entre el clínico y el patólogo (2).

Daño por medicamentos

La lista de fármacos implicados es muy grande (más de mil) e incluye fármacos tradicionales, inmunomoduladores, herbolaria y suplementos. Es un problema muy complejo y cambiante, por el número de medicamentos implicados y porque cada uno puede tener varias presentaciones clínicas y uno o más patrones de daño microscópico.

Se han descrito todos los patrones microscópicos de daño; el más común es necroinflamatorio y colestásico (véase Tabla 1). En general, no hay cambios histopatológicos específicos para cada fármaco, y la biopsia en estos casos se toma para evaluar el patrón y gravedad del daño, la concordancia con lo esperado para el medicamento y brindar otras alternativas (diagnósticos diferenciales). El diagnóstico de daño por medicamentos es, entonces, clínico-patológico y de exclusión (3, 4).

Hepatitis autoinmune

Tiene varias características clínicas distintivas (predominio en mujeres, incremento en IgG sérica, asociación con varios autoanticuerpos –antimúsculo liso, LKM, etcétera– y haplotipos HLA, buena respuesta a esteroides, etcétera); sin embargo, quizá lo más importante es recalcar que no hay características histopatológicas patognomónicas; y éstas, además, van cambiando con el tiempo. Inicialmente hay hepatitis portal y lobular linfoplasmocítica, con o sin actividad de interfase; posteriormente puede aparecer fibrosis en grado variable. Puede ser indistinguible microscópicamente de una hepatitis aguda o crónica, viral o de cualquier otra etiología. Es importante considerar también que, el tratamiento puede modificar el aspecto histopatológico.

Colangitis biliar primaria (CBP)

Se considera también una enfermedad autoinmune, que destruye los conductos biliares intrahepáticos y tiene características clínicas peculiares: predominio en mujeres jóvenes, prurito intenso, elevación de fosfatasa alcalina e IgM, asociación con autoanticuerpos (antimitocondriales M2) y a veces, progresión a cirrosis. Aunque el diagnóstico definitivo se basa en tres puntos: fosfatasa alcalina elevada (más de 6 meses), anticuerpos antimitocondriales positivos y cambios histopatológicos consistentes; la biopsia hepática, por sí misma, rara vez es patognomónica, pues los granulomas asociados a conductos biliares interlobulares pequeños-medianos (menores de 100 micrómetros de diámetro), también denominados “lesión ductal florida”, no siempre se encuentran.

Lo más común, es que el patólogo encuentre cambios ‘compatibles’ con esta enfermedad: inflamación en conductos biliares interlobulares (linfocitos en el epitelio), infiltrado linfoide portal (con hepatitis de interfase variable), e inflamación y necrosis lobular mínima o ausente (a diferencia de la hepatitis autoinmune que casi siempre produce inflamación portal/lobular). La proliferación colangiolar (reacción ductular), desaparición de conductos biliares interlobulares (ductopenia) y fibrosis, son variables. No es común la colestasis temprana. Los casos con hallazgos histopatológicos característicos de CBP, pero sin anticuerpos antimitocondriales, se conocen como “colangitis autoinmune” (5).

Colangitis esclerosante primaria

En este padecimiento hay inflamación, fibrosis y estrechamiento de conductos biliares extrahepáticos e intrahepáticos grandes (mayores de 100 micrómetros de diámetro). Algunos casos están asociados a enfermedad esclerosante por IgG4 (particularmente pancreatitis autoinmune). Debe recordarse que es un diagnóstico de exclusión (descartar cálculos, cirugía o instrumentación de vías biliares). El diagnóstico requiere de la demostración, con técnicas de imagen (colangiografía, colangiorresonancia), de anomalía en las vías biliares; y hallazgos compatibles en biopsia hepática.

La biopsia hepática no es el estándar de oro en el diagnóstico de esta enfermedad, debido a que el proceso fibroinflamatorio afecta las vías biliares extrahepáticas o intrahepáticas grandes, que comúnmente no aparecen en ésta. Cuando el patólogo tiene suerte, observa el cambio característico, que consiste en inflamación linfoplasmocítica y fibrosis concéntrica (“en capas de cebolla”) de conductos biliares intrahepáticos (la inflamación y necrosis lobular y portal es mínima o ausente).

Es importante recordar que hay importante superposición clínica-serológica-histopatológica entre CBP, hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria.

Esteatosis y esteatohepatitis

Las causas de esteatosis son múltiples (isquemia, metabólicas, nutricionales, medicamentos y toxinas). Existen dos formas microscópicas: macrovesicular (vacuola única en citoplasma de hepatocito) y microvesicular (múltiples vacuolas citoplásmicas que le dan aspecto “espumoso” al hepatocito). El alcohol es una causa frecuente. Cuando la esteatosis por alcohol se acompaña además de cuerpos hialinos (de Mallory), infiltrado inflamatorio (neutrófilo o linfoide) y edema citoplásmico (degeneración balonoide) se usa el término de esteatohepatitis.

El síndrome metabólico (diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia) produce cambios idénticos, denominados esteatohepatitis no alcohólica. Los cambios microscópicos son prácticamente los mismos; es decir, el diagnóstico es de exclusión. Ambas (esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica) pueden desarrollar fibrosis, que comúnmente inicia en el intersticio de la zona centrolobulillar (“patrón en enrejado de gallinero”), y eventualmente, cirrosis. Ade-

más del alcohol y síndrome metabólico, en todo caso de esteatohepatitis deben considerarse en el diagnóstico diferencial: daño por medicamentos (amiodarona, methotrexate, nifedipina, perhexileno, etcétera) y enfermedad de Wilson. En casos de esteatohepatitis es recomendable agregar al informe anatomopatológico una evaluación cuantitativa del daño (grado y estadio). Se emplean varios sistemas, diferentes a los de hepatitis crónica que se mencionaron antes, que cuantifican esteatosis, inflamación, degeneración balonoide y fibrosis. No hay acuerdo sobre cuál es mejor. Los más conocidos son el de Brunt y el NAS/CRN (6).

El patrón predominante de esteatosis microvesicular no es frecuente. Cuando se encuentra, debe pensarse en las siguientes enfermedades: esteatosis aguda del embarazo (degeneración aguda grasa del embarazo), fármacos (tetraciclinas, salicilatos, ácido valproico), síndrome de Reye y otros defectos metabólicos (deficiencia de carnitina). Característicamente todas tienen, además de esteatosis microvesicular con mínima inflamación y necrosis, un defecto subyacente en la degradación mitocondrial de ácidos grasos (beta oxidación), y se presentan con insuficiencia hepática en grado variable, a veces fatal.

Hepatitis granulomatosas

Un acúmulo o agregado de macrófagos se denomina granuloma, pero no todos los granulomas son iguales. En el hígado, pueden presentarse varios tipos microscópicos de granulomas. Hay muchas causas posibles: infecciosas y no infecciosas. Identificar el tipo de granuloma, puede sugerir la causa: a) agregados de macrófagos espumosos (micobacterias atípicas en inmunodeficientes, *Rhodococcus*, lepra lepromatosa, enfermedad de Whipple), b) granulomas epitelioideos con necrosis (tuberculosis) y sin necrosis (sarcoidosis, medicamentos, CBP), c) granulomas con anillos de fibrina (fiebre Q, medicamentos), d) granulomas con absceso central (tularemia, actinomicosis, enfermedad granulomatosa crónica), e) lipogranulomas (aceite mineral).

De nuevo, la información clínica-paraclínica es muy importante. En casos de hepatitis granulomatosa infecciosa, para el patólogo son herramientas auxiliares muy útiles en el diagnóstico: histoquímica (tinciones para microorganismos –PASchiff, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen, Gram, etcétera–), inmunohistoquímica y técnicas moleculares (PCR, hibridación *in situ*) (7).

Trasplante hepático

La evaluación histopatológica de biopsias de hígados trasplantados tiene un papel muy importante en el diagnóstico de rechazo y otras lesiones. Junto con la información brindada por otras técnicas paraclínicas, es indispensable para el manejo del paciente.

Enfermedades neoplásicas

Hay una gran cantidad de lesiones que pueden presentarse como tumores hepáticos. Los retos principales del patólogo son: primero, el diagnóstico diferencial entre las lesiones/neoplasias hepatocelulares (hiperplasia nodular focal vs. adenoma vs. carcinoma hepatocelular); y segundo, el diagnóstico diferencial entre neoplasias primarias y metastásicas. El diagnóstico histopatológico de cualquier neoplasia hepática es fundamental. Una vez más, es importante que el clínico envíe la mayor información posible, y que el patólogo conozca y evalúe cuidadosamente la historia clínica, marcadores serológicos y estudios de imagen. En algunos casos, puede emplear, de manera razonable, técnicas auxiliares en el diagnóstico (histoquímica, inmunohistoquímica, etcétera). De manera muy simple, podemos dividir las neoplasias hepáticas en dos grandes grupos: primarias y metastásicas. Las primarias, según su línea de diferenciación, pueden ser: a) epiteliales: si tienen diferenciación de hepatocitos se denominan adenomas hepatocelulares (benignas) o carcinomas hepatocelulares (malignas); si tienen diferenciación de colangiocitos – células epiteliales biliares– hamartoma y adenoma biliar (benignas) o colangiocarcinomas (malignas) y b) no epiteliales: mesenquimatosas (muchos tipos –hemangiomas, angiosarcomas, sarcomas indiferenciados, etcétera–), linfoides, germinales, etcétera.

Neoplasias hepatocelulares carcinoma hepatocelular (CHC)

Esta neoplasia es muy frecuente y constituye un problema de salud mundial (tercera causa de muerte por cáncer). Su incidencia tiene gran variación geográfica, que va a la par con la infección por virus de hepatitis B. De hecho, los dos factores predisponentes más importantes, son los virus hepatotrópicos B y C. Un punto sumamente importante

es recordar su asociación con cirrosis hepática, de cualquier etiología (“tumor en hígado cirrótico, es carcinoma hepatocelular, hasta que se demuestre lo contrario”). La mayoría de los CHC se originan de nódulos regenerativos de hígados cirróticos, que sufren displasia y progresan hasta carcinomas hepatocelulares avanzados. La transformación nódulo regenerativo-nódulo displásico-carcinoma se acompaña de cambios microscópicos que el patólogo puede detectar: aumento en la densidad celular, atipia citológica y arquitectónica (desaparición de tríadas portales, aparición de arteriolas aisladas, patrón acinar, pérdida de fibras reticulares, capilarización de sinusoides), invasión del estroma y cambios inmunofenotípicos (positividad inmunohistoquímica para glicipán-3, proteína de choque calórico-70 y sintetasa de glutamina).

No obstante, es importante que el clínico considere que, en el contexto habitual de un paciente cirrótico, el diagnóstico histopatológico diferencial entre un nódulo regenerativo/displásico y un carcinoma hepatocelular bien diferenciado, puede ser extremadamente difícil.

Histológicamente, los CHC tienen grados variables de diferenciación (desde bien diferenciados o grado 1, hasta indiferenciados o grado 4), diversos patrones arquitectónicos (micro y macrotrabecular, acinar, sólido, etcétera) y están descritas también, diversas variantes microscópicas (esirroso, linfoepitelial, sarcomatoide, fibrolaminar, etcétera). De estas últimas, conviene recordar el carcinoma hepatocelular fibrolaminar, por sus características clínico-patológicas peculiares: se presenta en pacientes más jóvenes, no se asocia con cirrosis, generalmente es un nódulo único con cicatriz estelar central (a veces puede ser extirpado totalmente); microscópicamente tiene fibrosis ‘en láminas’, es positivo por inmunohistoquímica a citoqueratina-7 y CD-68 y tiene anomalías moleculares recurrentes en gen PRKACA.

Tres consideraciones clínicas de importancia en CHC son: (1) Las técnicas de imagen con medio de contraste (TC y RMN) permiten hacer el diagnóstico en gran número de casos (85-90%), muchas veces, sin necesidad de biopsia (se ha demostrado que casi todos los nódulos mayores de 2 cm, en cirrosis, corresponden a CHC).

Por esta razón, la vigilancia y detección temprana en pacientes cirróticos es crucial, pues la progresión de esta neoplasia es rápida y el pronóstico malo a corto plazo (2). El tipo de neoplasias varía, según el contexto clínico (en pacientes cirróticos, los nódulos predominantes generalmente corresponden a nódulos regenerativos con displasia

o CHC; mientras en pacientes no cirróticos, la mayor parte de los tumores hepáticos son metastásicos o neoplasias primarias diferentes a CHC, etcétera) (3). A pesar de las múltiples variantes microscópicas, patrones arquitectónicos y grados de diferenciación del CHC, el factor pronóstico más importante es el estadio (TNM), que evalúa varios parámetros: si la lesión es única o múltiple, tamaño, invasión a vena porta o a órganos adyacentes y metástasis ganglionares y a distancia (8, 9, 10, 11).

Adenoma hepatocelular (AHC)

Igual que el CHC, tiene diferenciación hepatocelular, pero no tiene atipia citológica, es benigno; mucho más raro, no se asocia con cirrosis, pero sí a uso de hormonas esteroides (principalmente anticonceptivos y más raramente andrógenos/anabólicos), por lo que es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Más raramente se asocia a glucogenosis. Hay varios subtipos microscópicos y moleculares. La transformación maligna a CHC es rara, y depende de varios factores (edad, tamaño, atipia, subtipo, activación de beta-catenina). Su tamaño es variable (0.5 hasta 30 cm) de tal manera que no es un parámetro confiable para separarlo de CHC. Lo común es que sea solitario, raramente es múltiple (adenomatosis).

El diagnóstico por técnicas de imagen también es bastante preciso. En biopsia, el diagnóstico diferencial más importante es CHC (recordar que el contexto clínico de ambas neoplasias es diferente). En la biopsia, el patólogo debe considerar diferentes parámetros clínicos, histopatológicos, histoquímicos e inmunofenotípicos para diferenciarlos, pero siempre es difícil; y en ocasiones, imposible. En esta última circunstancia, es correcto emplear la categoría diagnóstica “neoplasia hepatocelular bien diferenciada, de potencial maligno incierto” (8, 12).

Hiperplasia nodular focal

Si bien es cierto que esta lesión no se considera una verdadera neoplasia, como se presenta como un nódulo de tamaño variable y está constituida por hepatocitos, es un diagnóstico diferencial importante con CHC y AHC. Su etiopatogenia no es clara. No se asocia a cirrosis, ni a hormonas esteroides, en general es única, bien delimitada, generalmente subcapsular, de tamaño variable (lo común

es que sea pequeña, de 1-2 cm) y tiene una cicatriz estelar central característica (puede semejar macroscópicamente y por técnicas de imagen un CHC fibrolaminar). De nuevo, en biopsia, el patólogo debe evaluar diferentes parámetros histopatológicos para efectuar un diagnóstico correcto: trabéculas de hepatocitos de 1-2 células de espesor, arquitectura nodular, cicatriz central, proliferación ductular biliar, positividad con patrón geográfico para sintetasa de glutamina, etcétera

*Sólo como aclaración, en niños, la neoplasia con diferenciación hepatocelular más frecuente es el hepatoblastoma (maligno).

Neoplasias epiteliales biliares

En este grupo, hay neoplasias benignas (hamartomas biliares, adenomas biliares y otras mucho más raras), que constituyen también un reto diagnóstico para el patólogo, pero no se comentarán en este resumen. Por espacio, consideraremos tan sólo a la variante maligna, el colangiocarcinoma.

Colangiocarcinoma (CC)

Por definición, CC es una neoplasia epitelial maligna con diferenciación a epitelio biliar o colangiocítico. No hay acuerdo universal sobre la topografía de las neoplasias que abarca este término; sin embargo, la mayoría de los médicos dividen al CC en: a) intrahepático (o periférico) –10%–, b) del hilio hepático (“tumor de Klatskin”) –50-60%– y c) de vías biliares extrahepáticas (distal) –20-30%–. Aunque hay muchos tipos microscópicos, la mayor parte (más del 90%), corresponden a carcinomas que producen mucina o forman glándulas; es decir, son adenocarcinomas, con grados variables de diferenciación.

El CC también tiene gran variación geográfica en su incidencia (predomina en el sureste asiático –China, Tailandia, Corea del Sur–), se asocia con enfermedad inflamatoria crónica de las vías biliares –parasitaria, colangitis esclerosante primaria, hepatolitiasis–, pero no a cirrosis (punto muy importante para recordar) o a virus hepatotrópicos B o C.

Quizá la parte más relevante es recordar que, en biopsia, el diagnóstico de CC es de exclusión. Debido a que corresponde a un adenocarcinoma, la histopatología puede ser

indistinguible de otros adenocarcinomas que pueden dar metástasis en hígado: páncreas, ámpula de Vater, vesícula biliar, tubo digestivo, endocérvix, pulmón, mama, etcétera.

El empleo de inmunohistoquímica puede ayudar, en algunos casos, para determinar el sitio del primario, pero no es totalmente confiable (el CC no tiene inmunofenotipo específico y puede ser idéntico al de otros adenocarcinomas regionales). En general, el CC es una neoplasia de mal pronóstico, y éste depende principalmente del estadio (TNM) (8, 13).

Neoplasias no epiteliales

Abarca un grupo grande y heterogéneo que el patólogo debe considerar en el diagnóstico de cualquier tumor hepático. Algunos son frecuentes, otros muy raros. Sólo por mencionar algunos: mesenquimatosos (en adultos hemangiomas –por lo común no se biopsian por el riesgo de sangrado–, y angiosarcomas; en niños hemangioendotelioma infantil, hamartomas mesenquimatosos, sarcomas indiferenciados (embrionarios).

Todas estas neoplasias tienen diferencias clínicas, microscópicas e inmunofenotípicas que permiten al patólogo diferenciarlas, pero su discusión está fuera del alcance de este resumen (8).

Neoplasias secundarias (metastásicas)

Prácticamente cualquier neoplasia maligna (carcinomas, sarcomas, germinales, melanocíticas, etcétera), de cualquier órgano, puede dar metástasis hepáticas. Las metástasis son las neoplasias más comunes del hígado (75-98%). Por lo regular son múltiples (90%) y de mal pronóstico. En este escenario, el patólogo tiene dos problemas principales al analizar la biopsia: determinar si la neoplasia es primaria o metastásica; y, si es metastásica, sugerir el sitio del primario.

En ocasiones, el análisis microscópico rutinario puede ser suficiente para resolverlos; no obstante, puede ser necesario que emplee técnicas auxiliares, como inmunohistoquímica. Para CHC, los marcadores inmunofenotípicos más confiables que apoyan diferenciación hepatocelular son: Hep-par-1 y arginasa-1. Por otro lado, hay marcadores más o menos específicos, que, en caso de metástasis, pueden orientar al patólogo sobre el sitio del tumor primario (véase Tabla 2) (8).

Tabla 2. Ejemplos de marcadores inmunohistoquímicos órgano-específicos de carcinomas.

Tumor primario	Anticuerpos (IHQ)
Hígado (hepatocelular)	Hep-par-1, arginasa-1
Pulmón	TTF-1, Napsina-A
Colon	CDX-2, SATB-2, CQ-20
Mama	Mamoglobina, GATA-3, GCDFP-15, REST, RPROG
Ovario	PAX-8, WT-1
Pancreatobiliar	CA-19.9
Tiroides	Tiroglobulina, TTF-1, PAX-8
Próstata	APE, FAP, ERG, NKX3.1
Urotelial	GATA-3, uroplaquina-3
Riñón	RCC, PAX-2, PAX-8, CD-10
Adrenal	Inhibina, SF-1
Germinal	OCT-3/4, SALL-4, FAP
Carcinoma epidermoide (varios sitios)	p16

Conclusiones

- El diagnóstico de toda enfermedad hepática (no neoplásica y neoplásica), es clínico-patológico.
- Es fundamental que en toda biopsia hepática, el médico proporcione información clínica detallada al anatomopatólogo.
- Casi todas las enfermedades metabólicas que afectan el hígado se presentan exclusivamente en edad pediátrica. Tres excepciones son: hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina y enfermedad de Wilson.
- Los cambios microscópicos en hepatitis agudas y crónicas, para todas las etiologías, son muy similares.

- La razón principal para tomar biopsia hepática en hepatitis crónicas es cuantificar la actividad de la enfermedad (grado) y la fibrosis (estadio).
- El diagnóstico de daño hepático por medicamentos, es de exclusión.
- La biopsia hepática es indispensable en el manejo de pacientes con trasplante hepático.
- El diagnóstico anatomopatológico de las neoplasias hepáticas es fundamental para el pronóstico y tratamiento.
- En biopsias tomadas por tumores hepáticos, los retos principales del patólogo son: primero, el diagnóstico diferencial entre las diversas lesiones/neoplasias primarias hepatocelulares (nódulo regenerativo/dislásico vs. hiperplasia nodular focal vs. adenoma vs. carcinoma hepatocelular) y biliares (colangiocarcinoma); y segundo, el diagnóstico diferencial entre neoplasias primarias y metastásicas.
- En biopsia hepática el diagnóstico de colangiocarcinoma, siempre es de exclusión.

Acrónimos empleados: colangitis biliar primaria (CBP), carcinoma hepatocelular (CHC), adenoma hepatocelular (AHC), colangiocarcinoma (CC).

Referencias

1. Clouston AD. Pathologic Features of Hereditary Cholestatic Diseases. *Surgical Pathology* 2018; 11: 313-327.
2. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007; 20: S3-S14.
3. Kleiner DE. Recent Advances in the Histopathology of Drug-Induced Liver Injury. *Surgical Pathology* 2018; 11: 297-311.
4. Reuben A, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52(6): 2065-76.
5. Gonzalez RS, Washington K. Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis. *Surgical Pathology* 2018; 11: 329-349.
6. Schild MH, Guy CD. Nonalcoholic Steatohepatitis. Histopathology Basics Within a Broader Context. *Surgical Pathology* 2018; 11: 267-285.
7. Choi EK, Lamps LW. Granulomas in the Liver, with a Focus on Infectious Causes. *Surgical Pathology* 2018; 11: 231-250.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours 5th. Ed. *World Health Organization*, 2019.
9. Tachi Y, et al. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. *Hepatol Res* 2015; 45(2): 238-46.
10. Graham RP. Fibrolamellar Carcinoma. *Surgical Pathology* 2018; 11: 377-387.
11. Graham RP, Torbenson MS. Fibrolamellar Carcinoma: Diagnosis and Diagnostic Pitfalls. *Pathology Case Reviews* 2014; 19: 309-315.
12. Torbenson M. Hepatic Adenomas. *Surgical Pathology* 2018; 11: 351-366.
13. Krasinskas AM, Cholangiocarcinoma. *Surgical Pathology* 2018; 11: 403-429.



Importancia del estado nutricional en pacientes con cirrosis hepática

Astrid Ruiz Margáin, Berenice Román Calleja,
Paulina Moreno Guillén



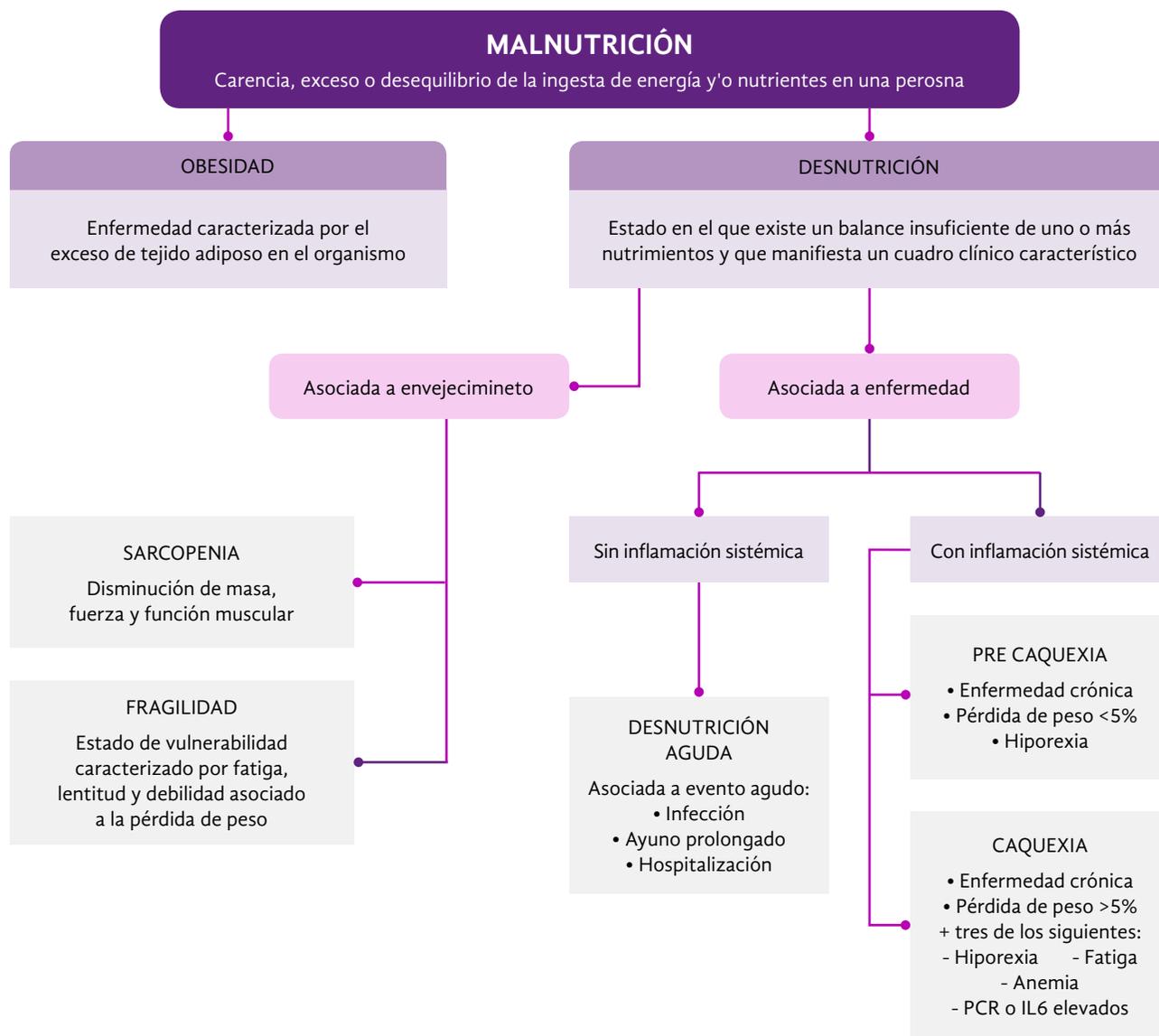
Introducción

Una de las principales complicaciones de la cirrosis hepática (CH) es la desnutrición, con una prevalencia que oscila entre el 20 y el 95% siendo más prevalente en estadios avanzados de cirrosis y en algunas etiologías como la de origen alcohólico (1). En cualquier patología crónica la desnutrición juega un papel importante, en el caso de cirrosis, diversos estudios han demostrado que la presencia de desnutrición confiere un peor pronóstico a estos pacientes, ya que tienen mayor riesgo de complicaciones y mortalidad (2).

A pesar de la importancia de la desnutrición en esta patología, ampliamente sustentada científicamente, a menudo no es correctamente diagnosticada ya que la caracterización del estado nutricional resulta un proceso complejo debido a las complicaciones que propias de la enfermedad. Por otro lado, los tipos de desnutrición que existen son frecuentemente confundidos o utilizados indistintamente lo cual influye también en las decisiones terapéuticas. Si bien el término mayormente utilizado en la literatura del área para definir desnutrición es sarcopenia y recientemente fragilidad, el tipo de desnutrición que se presenta mayormente en estos pacientes es la caquexia. La Figura 1 muestra las definiciones de los diversos tipos de desnutrición (3).

Lo anterior, señala que la desnutrición en pacientes con cirrosis no es simplemente una condición complementaria, sino que está estrechamente vinculada al desarrollo de cualquier desenlace importante de la enfermedad hepática. Además, representa una complicación reversible, por lo que muchas estrategias terapéuticas que incluyen principalmente cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio, nutrientes específicos) desarrolladas con mayor frecuencia en los últimos años, se han enfocado en tratar de revertir o dismi-

Figura 1. Tipos de desnutrición de acuerdo con los consensos internacionales de nutrición.



nuir la desnutrición, reportando una importante mejoría en todos los aspectos de la CH cuando se observa mejoría en la composición corporal.

Causas de desnutrición en cirrosis

La desnutrición es compleja y multifactorial e incluye desde el estado hipermetabólico en el que se encuentran los pacientes hasta una menor síntesis de proteínas en el hígado, y malabsorción, en la Tabla 1 se resumen las principales causas de desnutrición. Dado el papel esencial del hígado en la

síntesis, almacenamiento, metabolismo y desintoxicación de macronutrientes, resulta esperado que la enfermedad hepática crónica cause una amplia variedad de alteraciones (4).

Uno de los mecanismos más importantes de la desnutrición en cirrosis es la activación de las citocinas, demostrado por niveles elevados de TNF-alfa, 1-interleucina e 6-interleucina, que son en parte responsable de la disminución del apetito, que es sumamente común en la cirrosis. Los niveles de citocinas están inversamente relacionados con la ingesta de nutrientes, las citocinas tienen un importante efecto anorexigénico y el aumento de sus niveles contribuye al hipermetabolismo (5).

Tabla 1. Causas de desnutrición.

Causa	Síntoma
I. Consumo Inadecuado / mala calidad en la dieta	Sabor anormal: cambios en la percepción del gusto. Disminución de la ingesta oral: debido a EH, saciedad temprana o hiporexia. Causas iatrogénicas: restricción innecesaria de alimentos en general y alimentos de origen animal, ayuno prolongado para pruebas y procedimientos o durante hospitalización, ninguna prescripción.
II. Malabsorción	Disminución de la disponibilidad de sales biliares lumenales intestinales y disminución de la formación de micelas. Consumo de medicamentos laxantes.
III. Metabolismo de macronutrientes alterado	Aumento del catabolismo: gluconeogénesis, proteólisis. Mayor utilización de aminoácidos de cadena ramificada. Síntesis de glucógeno hepático alterada. Resistencia a la insulina por disminución de la utilización periférica de glucosa. Aumento de la lipólisis.
IV. Hipermetabolismo	Incremento en el gasto energético basal: inflamación sistémica, ascitis, infecciones, etcétera.

Se ha sugerido que la disminución de testosterona, la endotoxemia, la inflamación crónica, la hiperamonemia crónica, el aumento de la expresión de la miostatina y la disfunción mitocondrial participan en la depleción muscular (6).

La poca ingesta de alimentos se puede considerar de los principales factores contribuyentes a la desnutrición. La disminución en la ingesta alimentaria no sólo es causada por la hiporexia generada por citocinas proinflamatorias, también la presencia de síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito y saciedad temprana generan disminución importante de la ingesta, y estos suelen estar relacionados con la presión intraabdominal secundaria a la ascitis, así como al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado o a la prescripción de medicamentos como la lactulosa (4). La deficiencia de zinc y/o magnesio pueden generar disgeusia lo cual compromete también la ingesta (6). Y finalmente la presencia de encefalopatía hepática puede alterar los periodos de ingestión de alimentos.

Puede presentarse también, malabsorción de grasas debido a la disminución o alteración en la excreción de las sales biliares, por lo cual las vitaminas liposolubles no se absorben correctamente y pueden presentarse deficiencias, la mayormente documentada es la deficiencia de vitamina D.

Un factor externo muy importante en el desarrollo de la desnutrición es la indicación de ayuno por procedimientos médicos y de diagnóstico; los pacientes con cirrosis tienen reservas de glucógeno tan limitadas que incluso un ayuno

de dos horas puede inducir un estado de inanición que da lugar a la oxidación de las grasas y a gluconeogénesis, con el consecuente aumento de la proteólisis (7). Por otro lado, a los pacientes se les suelen indicar dietas inapropiadas, altamente restrictivas (en proteínas, sodio y/o calorías) o bien, únicamente se dan “recomendaciones” o “restricciones” por parte del equipo médico lo cual llega a confundir a los pacientes acerca de los alimentos permitidos en la dieta, ya que frecuentemente se prohíben alimentos que son bien tolerados en estos pacientes.

Impacto de la desnutrición en cirrosis

Una vez establecida, la desnutrición se asocia con distintos resultados clínicos adversos incluyendo el desarrollo de complicaciones propias de la cirrosis hepática, así como menor supervivencia (Tabla 2).

Dentro de las complicaciones conocidas probablemente la encefalopatía hepática se ha relacionado más con la presencia de desnutrición; esto ocurre debido a que el músculo esquelético tiene un papel importante en la detoxificación del amoníaco, por lo tanto, cuando existe depleción muscular los niveles plasmáticos de amoníaco suelen elevarse lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática (8). De hecho, en un estudio previo de nuestro grupo de investigación que evaluó a pacientes

Tabla 2. Impacto de la desnutrición en complicaciones, calidad de vida, mortalidad y desenlaces post trasplante hepático.

Autor / Año	Método de evaluación nutricional	Prevalencia de desnutrición (%)	Resultados
Complicaciones y mortalidad en cirrosis			
Ruiz-Margáin <i>et al.</i> , 2016 (9)	Ángulo de fase <4.9°	-	La incidencia de eh a 4 años fue mayor en aquellos pacientes con desnutrición en comparación a los pacientes bien nutridos, 39% vs 13%.
Ruiz-Margáin <i>et al.</i> , 2015 (20)	Ángulo de fase <4.9°	54	La probabilidad de supervivencia a 4 años en el grupo bien nutrido fue de 81.5% en comparación con 72.3% en el grupo desnutrido. La desnutrición se asoció de forma independiente con mortalidad.
Montaño-Loza, 2012 (15)	IME I3	40	La desnutrición se asoció con mortalidad de manera independiente La mediana del tiempo de supervivencia para pacientes con sarcopenia fue de 19±6 meses en comparación con 34±11 meses entre los pacientes sin sarcopenia.
Merli, 2010 (16)	Evaluación global subjetiva	53	El 73% de los pacientes desnutridos tenían una o más infecciones. El número total de episodios infecciosos por paciente fue significativamente mayor en los pacientes desnutridos en comparación con los pacientes sin desnutrición.
Alvares-Da Silva, 2005 (13)	Dinamometría (no específica puntos de corte)	28	El 65.5% de los sujetos desnutridos frente al 11.8% de los sujetos bien nutridos desarrollaron ascitis no controlada, EH, y síndrome hepatorenal.

con CH compensados durante un período de cuatro años se reportó que la incidencia de EH fue significativamente mayor en aquellos pacientes que cursaron con desnutrición por **ángulo de fase** (PhA <4.9°) en comparación a los pacientes bien nutridos, 39% vs 13% respectivamente (9).

Otro estudio prospectivo demostró que los pacientes con desnutrición tenían episodios de EH con mayor frecuencia en comparación con los pacientes bien nutridos, de igual manera la desnutrición también correlaciona de manera independiente con el tiempo para resolver la prueba A de conexión numérica de la batería de pruebas neu-

ropsicométricas para detectar encefalopatía hepática (10).

Las infecciones bacterianas son otra complicación frecuente y grave en pacientes con cirrosis, está bien documentado que dichos pacientes tienen un riesgo particularmente alto de muerte relacionada con la sepsis; la presencia de desnutrición está asociada a un posible aumento en las muertes relacionadas a esta causa (11).

Lo anterior puede deberse a las deficiencias de vitaminas y elementos traza representan un importante factor de riesgo en todos los aspectos de la inmunidad, incluida la respuesta humoral, la fagocitosis, y especialmente, la res-

Post-trasplante hepático			
Kalafateli <i>et al.</i> , 2017 (21)	IME L3	25	El IME-L3 bajo (fue un predictor independiente para una estancia hospitalaria > 20 días. El IME-L3 bajo también se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad a los 12 meses.
Englesbe <i>et al.</i> , 2010 (1)	Área total de psoas	50	El área total del psoas tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad después del trasplante de por cada 1000 mm ² de aumento en el área del PSOAS. La supervivencia a un año osciló entre 49.7% para el área total del psoas disminuida frente a 87.0% para el área del PSOAS normal.
Figuereido <i>et al.</i> , 2000 (22)	Antropometría Dinamometría	9.4 39.6	Los pacientes con estancia más prolongada en UCI tenían menor fuerza de agarre. El 43% de los pacientes experimentaron episodios de rechazo celular agudo comprobado por biopsia y tenían un IMC significativamente más bajo y grasa corporal total más baja.
Calidad de vida			
Román E <i>et al.</i> , 2017 (19)	Caminata de 6 minutos	-	Posterior a una intervención con ejercicio y suplementación con leucina se observó mejoría en el peso y la circunferencia del muslo. Y esto correlaciono con una mejoría en 3 rubros del Short-Form 36: salud general, vitalidad y función social.
Norman <i>et al.</i> , 2006 (18)	Evaluación global subjetiva	48	Los pacientes con cirrosis hepática desnutridos mostraron calidad de vida significativamente inferior en seis de las ocho escalas del Short-Form 36 en comparación con los pacientes con cirrosis hepática bien alimentados.

IME L3: índice apendicular músculo esquelético a nivel de vertebra L3.

puesta celular del huésped, lo que puede explicar la susceptibilidad a infecciones en los pacientes con enfermedad hepática crónica. En este contexto, un estudio mostró que la reserva muscular disminuida reportada como circunferencia media de brazo (CMB) debajo del percentil 25 se asocia con mayor riesgo de infecciones en comparación con los sujetos con percentil CMB >25 (32% vs.8%, p=0.02) (12).

La prevalencia de ascitis y síndrome hepatorenal también aumenta en pacientes con desnutrición independientemente del método de evaluación nutricional utilizado para diagnosticarla. De acuerdo con un estudio previo: el

65.5% de los sujetos desnutridos frente al 11.8% de los sujetos bien nutridos (evaluado mediante dinamometría) desarrollaron ascitis no controlada y síndrome hepatorenal (p = 0,001). Este mismo estudio también encontró que el 35.7% de los sujetos desnutridos desarrollaron estas complicaciones frente al 44.4% de los sujetos bien nutridos cuando fueron evaluados mediante la evaluación global subjetiva (SGA) (13).

Varios estudios prospectivos han demostrado también que la desnutrición es un factor pronóstico negativo en sujetos con CH y carcinoma hepatocelular (HCC). Apro-

ximadamente el 30-90% de los pacientes con cirrosis más HCC cursan con desnutrición, por lo tanto, al ser una complicación sumamente frecuente se la ha relacionado con el impacto a largo plazo en la supervivencia de los pacientes y la recurrencia de HCC, y se ha demostrado que la desnutrición diagnosticada por tomografía computarizada tiene un impacto negativo en la supervivencia en comparación con el grupo sin desnutrición ($P= 0.04$) en un seguimiento de 5 años; además, de manera interesante también se reportó que los pacientes con obesidad sarcopénica murieron significativamente antes que los pacientes con sobrepeso pero sin sarcopenia ($P= 0.01$) (14).

Con lo anterior se puede observar cómo la desnutrición tiene una influencia notable en cada una de las complicaciones de la cirrosis afectando la supervivencia general de quienes la padecen. Asimismo, múltiples estudios han evaluado el impacto de la desnutrición utilizando distintas herramientas de evaluación nutricional y han observado que la disminución de la masa muscular se relaciona con mayor mortalidad.

En un estudio que utiliza dinamometría para medir la reserva muscular se observó 20.7% de mortalidad en sujetos con reserva muscular baja *vs* 0% de mortalidad en sujetos con reserva muscular normal (13). Más adelante, otro estudio señaló que el diagnóstico de desnutrición por tomografía tiene asociación con mayor riesgo de mortalidad ($HR: 2.21, p= 0,008$), revelando que la mediana del tiempo de supervivencia para los pacientes con sarcopenia fue de 19 ± 6 meses, en comparación con 34 ± 11 meses en el grupo sin sarcopenia ($p= 0.005$) (15).

El trasplante hepático representa hasta el momento la única estrategia definitiva para revertir la CH, sin embargo, esta opción sólo está disponible para una minoría de pacientes, por lo tanto, es fundamental seleccionar candidatos receptores de hígado que muestren un buen pronóstico posterior a la cirugía. Cada vez más estudios demuestran que el estado nutricional pre-trasplante impacta significativamente en distintos escenarios del post trasplante inmediato. Un ejemplo de lo anterior se puede observar en un estudio que documentó que el número total de episodios infecciosos por paciente fue significativamente mayor en el grupo con desnutrición en comparación con el grupo sin desnutrición ($p= <0.001$) (16). De manera similar, también se ha encontrado que por cada unidad de disminución en el **índice músculo** esquelético evaluado por tomografía hubo un aumento del 5% en el riesgo de muerte entre los trasplantados, así como por cada incremento del

10% en la masa muscular hubo una estancia hospitalaria un 9% más corta y una estancia en terapia intensiva un 12% más corta (17).

Finalmente, otro desenlace importante comúnmente evaluado es la calidad de vida, la cual ha reportado ser más baja en con cirrosis y desnutrición, aunque este aspecto también se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. De acuerdo con el cuestionario Short-Form 36 (SF36) que evalúa ocho aspectos de la calidad de vida, pacientes con cirrosis y desnutrición experimentan una calidad de vida significativamente inferior en seis de los ocho rubros que el cuestionario evalúa (funcionamiento físico, rol físico, salud general, función social, vitalidad y salud mental) en comparación con pacientes sin desnutrición (18). De hecho, cada vez son más los estudios que proponen intervenciones para la desnutrición en cirrosis y que revelan que la mejoría del estado nutricional mediante dieta y ejercicio tienen un impacto benéfico en la calidad de vida (19).

Tratamiento nutricional

Todo paciente con cirrosis debe ser evaluado y monitoreado por especialistas en nutrición, debido al enorme impacto que tiene el estado nutricional en estos pacientes. Quizás la intervención más importante que puede realizar el médico tratante será referir de manera oportuna a estos pacientes con un equipo de nutriología.

Los especialistas en nutrición realizarán una intervención nutricional tomando en cuenta diversos factores como la etiología y severidad de la enfermedad, el grado de desnutrición, las comorbilidades y complicaciones específicas de la cirrosis, así como el grado de actividad física y acondicionamiento del paciente. En la Figura 2 se encuentran las principales recomendaciones a considerar en la prescripción nutricional de acuerdo con la severidad de la enfermedad según la escala Child-Pugh y a la presencia o no de desnutrición.

De manera general se estima que los hidratos de carbono deben aportar el 45-60% del gasto energético diario. La cantidad exacta de proteínas puede variar entre 1.2-1.5g/Kg/d de acuerdo con las características del paciente respetando la proporción de proteína de origen vegetal (60-70%) respecto a la proteína de origen animal (30-40%). Una vez establecido el aporte proteico y de hidratos de carbono, el resto del gasto energético total debe ser cubierto por lípidos.

Adicionalmente, en pacientes con ascitis y/o edema se debe vigilar el consumo de sodio y restringirlo a 1.0-2.0g/d dependiendo del grado de ascitis. La recomendación de fibra dietética es de 30g/d, pero su requerimiento puede aumentar en pacientes con encefalopatía hepática, aunque debe ser ajustado de acuerdo con la cantidad de lactulosa que el paciente consume (23).

El paciente debe ingerir al menos 1 ml por cada kcal indicada en la dieta y es importante que se mantenga una hidratación adecuada, especialmente si se realiza ejercicio, no existe sustento para hacer restricción de líquidos.

Aunque los horarios de cada tiempo de comida dependerán de cada paciente, debe sugerirse que el espacio entre un alimento y otro no sea mayor de 4h, evitando así largos periodos de ayuno. La recomendación anterior puede complementarse con la implementación de una colación nocturna que proporcione entre 200-400 kcal, y sea alta en proteína (20-40 g), fibra e hidratos de carbono complejos, ya que esta intervención ha demostrado mejoría en la masa muscular y el metabolismo energético al cubrir las necesidades calóricas durante la noche (23).

Otra estrategia fundamental documentada como benéfica en cirrosis es la realización de ejercicio físico aeróbico y de resistencia, que incluye efectos positivos en la función cardiopulmonar, metabólica, la composición corporal y la calidad de vida. Es particularmente interesante que el ejercicio realizado de manera constante disminuye la presión portal, lo que convierte esta actividad en una intervención muy atractiva y segura. El ejercicio debe

prescribirse a cualquier paciente con cirrosis, adaptando la rutina y el tipo de ejercicios al estadio de la enfermedad y el nivel de acondicionamiento físico del paciente (23).

Conclusiones

La desnutrición es la complicación más frecuente en cirrosis hepática y su incidencia aumenta a medida que progresa la enfermedad. Su presencia confiere peor pronóstico y se relaciona con escenarios clínicos adversos como el desarrollo de ascitis, encefalopatía e infecciones, y disminuye la calidad de vida de quienes la padecen. Todo paciente con cirrosis, y con mayor importancia aquellos que están en lista de espera de un trasplante deben recibir una evaluación por un especialista en nutrición con experiencia en el área, y de ser necesario recibir tratamiento dietético y de ejercicio personalizado.

De manera general, la prescripción dietética debe asegurar un aporte adecuado de energía y proteínas para contrarrestar el catabolismo. De igual manera, la prescripción de ejercicio tanto aeróbico como de balance y/o resistencia ha demostrado ser una intervención segura y beneficiosa para mejorar el estado nutricional de los pacientes con cirrosis y no debe recomendarse nunca la inactividad física. Finalmente, la combinación de dieta personalizada y ejercicio físico representan una excelente maniobra para el tratamiento de esta complicación para mejorar el pronóstico del paciente con cirrosis.

Figura 2. Recomendación nutricional en cirrosis.

	ENERGÍA		PROTEÍNA
	Sin desnutrición	Con desnutrición	
Child Pugh A	30 Kcal/ Kg / d	35 Kcal/ Kg / d	1.2 g / Kg / d
Child Pugh B	35 Kcal/ K / d	40 Kcal/ K / d	1.3 - 1.4 g / Kg / d
Child Pugh C	40 Kcal/ K / d	45 Kcal/ K / d	1.5 g / Kg / d

Referencias

1. Englesbe, M.J.; Patel, S.P.; He, K.; Lynch, R.J.; Schaubel, D.E.; Harbaugh, C.; Holcombe, S.A.; Wang, S.C.; Segev, D.L.; Sonnenday, C.J. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2010, 211, 271-278, DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039.
2. Merli, M.; Berzigotti, A.; Zelber-Sagi, S.; Dasarathy, S.; Montagnese, S.; Genton, L.; Plauth, M.; Parés, A. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2018, DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
3. Cheung, K.; Lee, S.S.; Raman, M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 117-25, DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016.
4. Palmer, L.B.; Kuftinec, G.; Pearlman, M.; Green, C.H. Nutrition in Cirrhosis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019, 21.
5. Plauth, M.; Schütz, E.T. Cachexia in liver cirrhosis. *Int. J. Cardiol.* 2002, 85, 83-87.
6. Tandon, P.; Raman, M.; Mourtzakis, M.; Merli, M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017, 65, 1044-1057, DOI:10.1002/hep.29003.
7. Glass, C.; Hipskind, P.; Tsien, C.; Malin, S.K.; Kasumov, T.; Shah, S.N.; Kirwan, J.P.; Dasarathy, S. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J. Appl. Physiol.* 2013, 114, 559-565, DOI:10.1152/jappphysiol.01042.2012.
8. Montano-Loza, A.J. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 8061, DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061.
9. Ruiz-Margáin, A.; Macías-Rodríguez, R.U.R.U.; Ampuero, J.; Cubero, F.J.F.J.; Chi-Cervera, L.; Ríos-Torres, S.L.; Duarte-Rojo, A.; Espinosa-Cuevas, Á.; Romero-Gómez, M.; Torre, A. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 10064, DOI:10.3748/wjg.v22.i45.10064.

10. Kalaitzakis, E.; Olsson, R.; Henfridsson, P.; Hugosson, I.; Bengtsson, M.; Jalan, R.; Björnsson, E. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007, 27, 1194–1201, DOI:10.1111/j.1478-3231.2007.01562.x.
11. Anand, A.C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017, 7, 340–357, DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.001.
12. Harrison, J.; McKiernan, J.; Neuberger, J.M. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl. Int.* 1997, 10, DOI: 10.1007/s001470050072.
13. Álvares-da-Silva, M. ári. R.; 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, DOI: 10.1016/j.nut.2004.02.002.
14. Iritani, S.; Imai, K.; Takai, K.; Hanai, T.; Ideta, T.; Miyazaki, T.; Suetsugu, A.; Shiraki, M.; Shimizu, M.; Moriwaki, H. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2015, 50, 323–332, DOI: 10.1007/s00535-014-0964-9.
15. Montano-Loza, A.J.; Meza-Junco, J.; Prado, C.M.M.; Lieffers, J.R.; Baracos, V.E.; Bain, V.G.; Sawyer, M.B. Muscle Wasting Is Associated with Mortality in Patients with Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 166–173.e1, DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.028.
16. Merli, M.; Giusto, M.; Gentili, F.; Novelli, G.; Ferretti, G.; Riggio, O.; Corradini, S.G.; Siciliano, M.; Farcomeni, A.; Attili, A.F.; *et al.* Nutritional status: Its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int.* 2010, 30, 208–214, DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02135.x.
17. DiMartini, A.; Cruz, R.J.; Dew, M.A.; Myaskovsky, L.; Goodpaster, B.; Fox, K.; Kim, K.H.; Fontes, P. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transplant.* 2013, 19, 1172–1180, DOI:10.1002/lt.23724.

18. Norman, K.; Kirchner, H.; Lochs, H.; Pirlich, M. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 3380, DOI: 10.3748/wjg.v12.i21.3380.
19. Román, E.; Torrades, M.T.; Nadal, M.J.; Cárdenas, G.; Nieto, J.C.; Vidal, S.; Bascuñana, H.; Juárez, C.; Guarner, C.; Córdoba, J.; *et al.* Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2014, 59, 1966-1975, DOI: 10.1007/s10620-014-3086-6.
20. Ruiz-Margáin, A.; Macías-Rodríguez, R.U.; Duarte-Rojo, A.; Ríos-Torres, S.L.; Espinosa-Cuevas, Á.; Torre, A. 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, 309-314, DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015.
21. Kalafateli, M.; Mantzoukis, K.; Choi Yau, Y.; Mohammad, A.O.; Arora, S.; Rodrigues, S.; de Vos, M.; Papadimitriou, K.; Thorburn, D.; O'Beirne, J.; *et al.* Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 2017, 8, 113-121, DOI: 10.1002/jcsm.12095.
22. Figueiredo, F.; Dickson, E.R.; Pasha, T.; Kasparova, P.; Therneau, T.; Malinchoc, M.; DiCecco, S.; Francisco-Ziller, N.; Charlton, M. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2000, 70, 1347-1352, DOI:10.1097/00007890-200011150-00014.
23. Macías-Rodríguez, R.U.; Ruiz-Margáin, A.; Román-Calleja, B.M.; Moreno-Tavarez, E.; Weber-Sangri, L.; González-Arellano, M.F.; Fernández-del-Rivero, G.; Ramírez-Soto, K. Exercise prescription in patients with cirrhosis: Recommendations for clinical practice. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2019.

Módulo 

II

Hígado y alcohol





Prevalencia y evaluación del patrón de consumo de alcohol en México

Miriam Gabriela Reyes Zermeño



Introducción

El alcohol es un líquido incoloro, volátil e inflamable que se obtiene por fermentación anaerobia de los hidratos de carbono. El alcohol etílico es el constituyente de las bebidas alcohólicas clasificadas como fermentados como el vino, la sidra, la cerveza y destilados que contienen mayor cantidad de alcohol (1, 2).

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-142-SSA el alcohol etílico es un producto obtenido por fermentación de materias primas que contienen azúcares o almidones (caña de azúcar, mieles, incristalizables, jarabe de glucosa, jarabes de fructosa, entre otras) que son sometidos a destilación y rectificación. Las bebidas alcohólicas destiladas contienen de 32.0 hasta 55.0% Alc.Vol., y las bebidas fermentadas contienen de 2.0 hasta 20.0% Alc.Vol. (3).

El alcohol aporta por cada gramo 7.1 kcal y según la NOM-142, el alcohol etílico aporta 5.5 kcal por mililitro. En la Tabla 1 se muestra la clasificación del contenido de alcohol bajo, medio y alto de los productos comercializados en México según la NOM-142 (3).

El alcohol es un depresor no selectivo del sistema nervioso central que produce en dosis bajas pseudoexcitación. A mayores cantidades puede producir incoordinación, depresión e hipotermia por ser un vasodilatador. A dosis bajas incrementa las lipoproteínas de alta densidad funcionando como antiaterogénico y antiagregante plaquetario; aumenta la libido, pero produce disfunción sexual; condiciona dependencia física y psicológica (2).

- En la mujer embarazada el alcohol atraviesa la barrera placentaria provocando el síndrome alcohólico fetal.
- El consumo excesivo del alcohol es hepatotóxico, pero además condiciona deficiencias vitamínicas, pancreatitis, cardiomiopatía, polineuritis, psicosis, síndrome de Korsakoff, encefalopatía de Wernicke, entre otras (2).
- El consumo de alcohol de alto riesgo repercute no sólo en el individuo sino también en su entorno condicionando problemas sociales, legales, médicos, domésticos, laborales y económicos.
- El consumo riesgoso de alcohol disminuye la expectativa de vida por estar asociado con accidentes, enfermedades y muerte.

Consumo de alcohol en el mundo

Según la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el consumo nocivo de alcohol mata a más de tres millones de personas al año con predominio de hombres (4). Una de cada 20 muertes es debida al consumo nocivo de alcohol. De todas las muertes atribuidas al consumo de alcohol el 28% se debieron a lesiones por accidentes de tránsito, autolesiones o violencia interpersonal; el 21% a trastornos digestivos y el 19% a enfermedades cardiovasculares.

En el mundo hay 237 millones de hombres y 46 millones de mujeres que padecen trastornos por consumo de alcohol. La prevalencia en Europa para hombres es 14.8%

Tabla 1. Clasificación del contenido de alcohol bajo, medio y alto de los productos comercializados en México según la NOM-142.

De contenido alcohólico bajo	Las bebidas con un contenido alcohólico de 2.0% y hasta 6.0% en volumen
De contenido alcohólico medio	Las bebidas con un contenido alcohólico de 6.1% y hasta 20.0% en volumen
De contenido alcohólico alto	Las bebidas con un contenido alcohólico de 20.1% y hasta 55.0% en volumen

Fuente: NOM-142-SSA1/SCFI-2014, 2015.

y para mujeres 3.5%, en América 11.5% y 5.1%, respectivamente. Según la Organización Mundial de la Salud más de una cuarta parte de los jóvenes de 15 a 19 años son bebedores, quienes inician su consumo antes de los 15 años.

Consumo de alcohol en México

En México el sistema de información de la Secretaría de Salud reporta estadísticas actualizadas hasta 2018, las causas de mortalidad son las enfermedades del corazón en primer lugar, seguida de diabetes mellitus y tumores malignos, las enfermedades del hígado ocupan el cuarto lugar y accidentes el sexto lugar. El número total de muertos por enfermedades del hígado son 38 563 con una tasa de 30.8 (5).

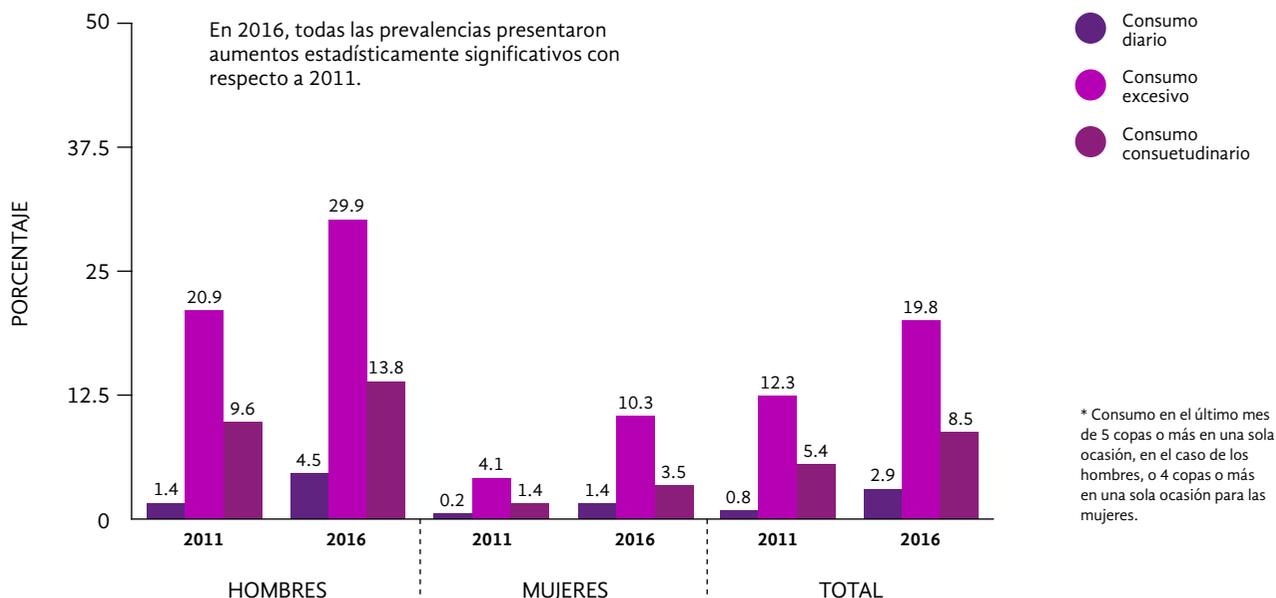
Los estados con mayor riesgo están en el sur del país. A nivel nacional el 46% de los pacientes con cirrosis hepática se asocia con el consumo de alcohol y solo el 35% por hepatitis C (6).

La cirrosis hepática es responsable en el 6.5% de muertes prematuras y 1.5% de los días vividos sin salud. El alcoholismo en México ha tenido incrementos en los últimos años basado en los resultados de las Encuestas Nacionales de Salud de 2011 y 2016. En la República Mexicana existen diferentes mediciones con variaciones en los estados, por ejemplo, en el estado de Nuevo León la prevalencia del consumo del alcohol alguna vez en la vida es de 43.9%, con 44.6% en hombres y 43.2% en mujeres en comparativa con reportes en el Estado de México con cifras mayores que reportan el consumo de alcohol alguna vez en la vida hasta 70.8%, en mujeres 71.9% y hombres 69.7%.

La prevalencia en Ciudad de México muestra cifras similares para el consumo de alcohol alguna vez en la vida de 68.8%, hombres 68.2% y mujeres 69.4%. El alcohol representa el 19.9% de la sustancia que consumen los pacientes que acuden a los Centros de Integración Juvenil y que motiva la demanda de tratamiento, seguido de cocaína 12.5%, marihuana 15.6% e inhalables 14.1% (7).

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica en Adicciones (SISVEA) de México realizó mediciones del consumo de drogas en distintas áreas. En la medición que realizaron en los Servicios de Urgencias Hospitalarias en 2009 con una población atendida de 16 431 pacientes, el 3.4% llegó bajo la influencia de alguna sustancia. El alcohol fue la droga con mayor frecuencia a nivel nacional. En

Gráfica 1. Tendencias de consumo de alcohol por sexo en población de 12 a 65 años.



Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones 2011 y Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016.

el 55.3% fue la droga de mayor impacto en adultos de 35 años o más. En edades más tempranas lo son las drogas inhalables y la marihuana (8). Los tres tipos de prevalencia utilizadas en las encuestas son: el consumo alguna vez en la vida, el consumo en los últimos doce meses y crecimiento prevalencia en el consumo (7).

En las encuestas realizadas de 2002 a 2011 hubo incrementos de la prevalencia del consumo de alcohol alguna vez en la vida de 64.9% a 71.3%, el consumo en doce meses incrementó de 46.3% a 51.4%, y la prevalencia en el consumo mostró un incremento de 19.2% a 31.6% (7). La prevalencia de consumo de alcohol alguna vez en la vida en hombres mostró incremento de 78.6% a 80.6% y en las mujeres de 53.6% a 62.6%. En mujeres la prevalencia del consumo de alcohol en el último año también incrementó de 34.2% a 40.8%, en hombres de 55.9% a 62.7%.

La Encuesta Nacional de Salud de 2011 en México reportó que el 42.9% de los adolescentes de 12 a 17 años consumió alcohol una vez en su vida, el 30% lo consumió en el último año y el 14.5% en el último mes. En México la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) 2016-2017 (Secretaría de Salud, 2016) reportó la prevalencia global, patrones de consumo y variaciones estatales, con un rubro específico para

el consumo de alcohol que menciona los siguientes datos: el 71% de los encuestados reportaron haber consumido alcohol alguna vez en la vida, con predominio de hombres el 80.1% y 61.6% fueron mujeres. El 49.1% consumió alcohol en el último año y el 35.9% consumió alcohol en el último mes, el 48.1% fueron hombres y 24.4% fueron mujeres.

En relación con el consumo excesivo de alcohol en el último mes de un total de 16.8 millones el 19.8% reportó consumo excesivo con un porcentaje de 29.9% hombres y 10.3% mujeres. La dependencia al alcohol se encontró en el 2.2% de un total de 1.8 millones, con una relación hombre mujeres 4:1 (hombres 3.9% y mujeres 0.6%). El consumo de alcohol en adolescentes de 12 a 17 años, por lo menos una vez en la vida fue de 39.8%, el consumo de alcohol en el último año fue de 28%, el 28.8% hombres y 27.2% mujeres.

Conforme se incrementa el consumo excesivo de alcohol la diferencia entre sexos disminuye, de 1.1 millones el 8.3% reportó consumo excesivo de alcohol, el 8.9% hombres y 7.7% mujeres. En este rubro de la población la dependencia al alcohol fue de 0.8%, menor que en la población adulta (0.9% hombres y 0.7% mujeres) (9). La Gráfica 1 muestra el consumo de alcohol por sexo en población de 12 a 65 años (10).

Patrones de consumo

El consumo de alcohol se determina en gramos de alcohol consumidos o por bebidas estándar consumidas. Según la Organización Mundial de la Salud en Europa una bebida estándar contiene 10 gramos de alcohol equivalente a una lata de cerveza de 330 ml al 5% o una copa de vino de 140 ml al 12% o un vaso de destilados de 40 ml al 40%, pero en Estados Unidos y Canadá una bebida estándar contiene entre 12 y 14 gramos de alcohol (1, 11). La Organización Panamericana de la Salud en el año 2000 publicó su Guía Internacional para vigilar el consumo de alcohol y sus consecuencias sanitarias, en donde realiza la recomendación de estandarizar el reporte de datos entre países, utilizando la definición de trago estándar lo que permite ser un instrumento de medición para investigar y comparar los niveles de consumo de bebidas alcohólicas (12).

Lo que permite realizar estudios, hacer programas de atención a la salud y programas educativos enfocados a prevenir el abuso y crear políticas de reducción en el consumo. En México el consumo de alcohol se estandariza según lo reportado en las Normas Oficiales Mexicanas NOM-142 y NOM-047 un trago estándar contiene 13 gramos de alcohol puro. En los siguientes ejemplos de tipos de bebidas un trago estándar contiene 13 gramos de etanol puro: un tarro o lata con cerveza de 330 ml al 5% Alc.Vol, un jarrito con pulque de 263 ml al 6.3% Alc.Vol, un vaso con ron de 47 ml al 35% Alc.Vol, una copa con vino de 140 ml al 12% Alc.Vol, un coctel con destilado de 37 ml al 45% Alc.Vol, un caballito con tequila o mezcal de 43.5 ml al 38% Alc.Vol, un vaso con licor de 97 ml al 17% Alc. Vol. , una copa de 90 ml de vino fortificado (por ejemplo, jerez) con 18% Alc. Vol, un vaso de 70 ml de licor o aperitivo con 25% Alc.Vol (3).

Las formas en que los individuos ingieren alcohol se clasifican como patrones: consumo diario, consuetudinario y dependencia. Los bebedores altos son aquellos que consumen 5 copas o más. El consumo alto para mujeres es de 4 copas o más de alcohol, en los hombres es de 5 copas o más. El consumo de riesgo se refiere al nivel o patrón de consumo de alcohol que puede causar daños en la salud, es descrito por la OMS como un consumo medio regular de 20-40 g de alcohol diarios en mujeres y de 40 a 60 g diario en hombres.

El consumo perjudicial se define como un patrón en el beber que causa daños a la salud física o mental, definido como un consumo medio regular de 40 g diarios de

alcohol en mujeres y más de 60 g diarios en hombres (13). El consumo excesivo ocasional (binge drinking, en inglés) que es perjudicial para la salud, se define el consumo en un adulto de 60 g de alcohol en una sola sesión, también conocido como consumo por atracón donde el individuo toma en menos de dos horas de 4 o más bebidas estándar en mujeres (> 40 g alcohol), 5 o más bebidas estándar en hombres (> 50 g de alcohol) (14).

La dependencia al alcohol es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos en los cuales el uso de alcohol es prioritario para el individuo (11). El paciente tiene dificultad para controlar el consumo a pesar de las consecuencias perjudiciales, aumento de la tolerancia al alcohol y abstinencia física cuando el consumo se interrumpe (15).

Evaluación del consumo de alcohol

La detección del consumo riesgoso de alcohol inicia en la consulta del médico general o médico familiar. El primer dato de consumo se obtiene al realizar una historia clínica completa, donde se interroga al paciente el tipo de bebidas alcohólicas que consume y su frecuencia, en ocasiones es necesario interrogar al acompañante para precisar la información.

Los datos que se deben consignar al realizar el abordaje diagnóstico del consumo de alcohol son: tipo de bebida, porcentaje de alcohol de la bebida, cantidad y frecuencia de la ingesta, cifras que determinarán el patrón del consumo del individuo. El trastorno por consumo de alcohol es aquel relacionado con el consumo riesgoso de alcohol con compromiso del ámbito social, familiar y laboral, que provoca deterioro clínicamente significativo con diferentes grados de gravedad (14). Para poder determinar la cantidad de alcohol consumido por el individuo contamos con la siguiente fórmula:

Cuantificación de la ingesta de alcohol por gramo

gr alcohol = volumen (expresado en c.c. o ml) x graduación x 0.8

100

Ejemplo:

1. Un individuo consume 100 ml de un vino de mesa de 13 grados, la cantidad de alcohol absoluto ingerido es:

$$\frac{100 \text{ ml} \times 13 \times 0.8}{100} = 10.4 \text{ gr alcohol puro}$$

2. Un individuo consume una lata de New Mix (bebida comercial preparada con Tequila) 355 ml, que contiene 5% de alcohol, que equivale a 5gr de alcohol.

$$\frac{355 \text{ ml} \times 5 \times 0.8}{100} = 14.2 \text{ gr alcohol puro}$$

Existen diferentes cuestionarios que detectan el trastorno por consumo de alcohol, de los más utilizados está el cuestionario cage (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye -oponer):

- ¿Alguna vez ha sentido que debería reducir (C ut down) su consumo de alcohol?
- ¿Se siente molesto (A nnoyed) cuando lo critican por beber?
- ¿Alguna vez se siente culpable (G uilty) por beber?
- ¿Alguna vez toma alcohol por la mañana temprano (E arly-morning drink) para arrancar el día o para curar la resaca (“un clavo saca otro clavo”)?

Dos o más respuestas positivas correlacionan con la presencia de dependencia severa al alcohol, con una sensibilidad del 91% y 95% y especificidad 76% y 77% para detectar consumo excesivo de alcohol y dependencia (14). Pero comparado frente al cuestionario de elección el Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) la sensibilidad del cuestionario cage es 40% con una diferencia importante frente al AUDIT con una sensibilidad de 93%.

El AUDIT es un cuestionario de 10 preguntas que fue desarrollado por la OMS como un método de detección del consumo excesivo de alcohol, validado para la detección del trastorno por consumo de alcohol (13). En 1989 aparece la primera publicación del AUDIT en forma de manual y se actualizó en 2001. Las 10 preguntas de opción múltiple dan un puntaje entre 0 y 4 según la respuesta seleccionada.

Un resultado ≥ 8 indica trastorno por consumo de alcohol con una sensibilidad del 92% y especificidad 94%; un valor ≥ 20 corresponde a un trastorno severo por consumo de alcohol (16).

El AUDIT-C simplificado incluye sólo tres preguntas y se desarrolló en 1998 como una alternativa de abordaje breve para mayor facilidad del personal que aplicaba el cuestionario, logrando incorporar este cuestionario en la rutina de abordaje del paciente con consumo riesgoso de alcohol (17).

Se encontró que el AUDIT completo se desempeñó mejor que el AUDIT-C para detectar el abuso o la dependencia activa del alcohol (0,811 frente a 0,786; $p < 0,001$), ambos cuestionarios tienen un desempeño similar para detectar el consumo excesivo de alcohol y/o abuso o dependencia activa (0,880 frente a 0,881).

Así se validó EL AUDIT-C para su uso en la detección de consumo excesivo de alcohol y abuso/dependencia activa. El AUDIT-C es una prueba de detección eficaz para el abuso de alcohol valores para el abuso de alcohol entre hombres (≥ 4) y mujeres (≥ 3).

Tabla. 2. Cuestionario de AUDIT-C.

	Puntos
¿Con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas?	
Nunca (0 puntos)	0
Una o menos de una vez al mes (1 punto)	1
2 a 4 veces al mes (2 puntos)	2
2 o 3 veces a la semana (3 puntos)	3
4 o más veces a la semana (4 puntos)	4
¿Cuántas bebidas alcohólicas suele consumir en un día normal?	
1-2	0
3-4	1
5-6	2
7-8	3
10 o más	4
¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	
Nunca	0
Menos de una vez al mes	1
Mensualmente	2
Semanalmente	3
A diario o casi a diario	4

Tabla 3. Valores de exámenes de laboratorio de paciente con Trastorno por Consumo de Alcoholismo.

	17 /oct /19	5 /nov /20	Medida
Glucosa	246	206	mg/dL
Urea	34	23	mg/dL
Creatinina	0.8	0.8	mg/dL
colesterol	149	186	mg/dL
Trigliceridos	137	154	mg/dL
HDL	35	29	mg/dL
LDL	85	119	mg/dL
ALT	101	67	U/L
AST	110	156	U/L
Albúmina	3.9	3.1	g/dL
FA	97	550	U/L
BT	1	1	mg/dL
BD	0.3	0.3	mg/dL
BI	0.7	0.7	mg/dL
BUN	16	16	mg/dL
HG	16	15	g/dL
VCM	94	95	ft
CMH	32	31	g/dL
Plaquetas	268	387	miles/mm ³
Leucocitos	9.3	13.3	miles/mm ³
VHBaC	no reactivo		
VHC	negativo		

Interpretación del AUDIT-C

Hombres: puntuaciones ≥ 4 sugieren abuso de alcohol.

Mujeres: una puntuación ≥ 3 sugiere abuso de alcohol.

Una puntuación más alta se correlaciona con una mayor gravedad del abuso de alcohol.

A continuación, presento un caso clínico en un paciente con trastorno por consumo de alcohol.

Caso clínico

Masculino de 53 años con carga genética para diabetes mellitus e hipertensión arterial vía materna y paterna. Es diabético de 15 años de evolución en tratamiento con sitagliptina 100 mg c. 24hrs e insulina de acción intermedia 20U en la mañana y 20U en la noche.

Hipertensión arterial de 15 años de evolución en tratamiento con metoprolol 100 mg c. 12 horas. Obesidad tipo II de 1998 a 2004, persiste con sobrepeso desde hace 16 años. Consumo de fermentados y destilados: cerveza 750 ml + tequila 250 ml cada 8 días desde los 15 años.

De abril a octubre de 2020 consumo de 5 latas de bebidas diario (bebida que contiene 5% de alcohol) y el fin de semana 250 ml whisky. No refiere consumo de otros hepatotóxicos ni herbolaria. Suspende consumo de bebidas alcohólicas a partir de la aparición de ictericia a finales de octubre de 2020.

Padecimiento actual: inicia 5 meses previos con dolor subcostal derecho transitorio, intensidad 6 de 10 en escala visual análoga, desencadenado por la ingesta de grasas, acompañado de astenia y adinamia por 3 meses. En octubre se agrega ictericia en escleras, coluria, acolia por 10 días, escalofríos nocturnos e hipertermia no cuantificada, remite de forma espontánea. No acudió al hospital.

Exploración física: TA 138/90 mmHg. FC 64 x min. FR 20 x min. Temp. 36°C. Peso 88 kg. Talla 175 cm. IMC 28.7 Kg/M². Masculino, orientado, tegumentos hidratados, sin ictericia. No estigmas de hepatopatía crónica. Cabeza y cuello íntegros. Tórax sin compromiso cardiopulmonar. Abdomen blando, plano, depresible, sin lesiones, no tumoraciones, ni visceromegalias. Extremidades torácicas y pélvicas sin alteración.

Jueves 5 noviembre de 2020. Ultrasonido de abdomen superior: hígado lóbulo derecho 120 mm, lóbulo izquierdo 72 mm, lóbulo caudado 20 mm. Patrón ecogénico difusamente aumentado compatible con esteatosis hepática, vía biliar intrahepática, colédoco 0.4 mm, vena porta 16 mm diámetro, vesícula de dimensiones normales con pared de 3 mm, sin litos. Páncreas, bazo y riñones normales.

En su abordaje diagnóstico en consulta externa se realizó el cuestionario de AUDIT-C con un resultado de 7 puntos. El valor de AUDIT-C mayor de 4 puntos se refiere a un caso de abuso de alcohol. Además, se calcularon los gramos de alcohol consumido por el tipo de bebidas reportado con un resultado de 71 g de alcohol diario, es decir, un consumo perjudicial de alcohol.

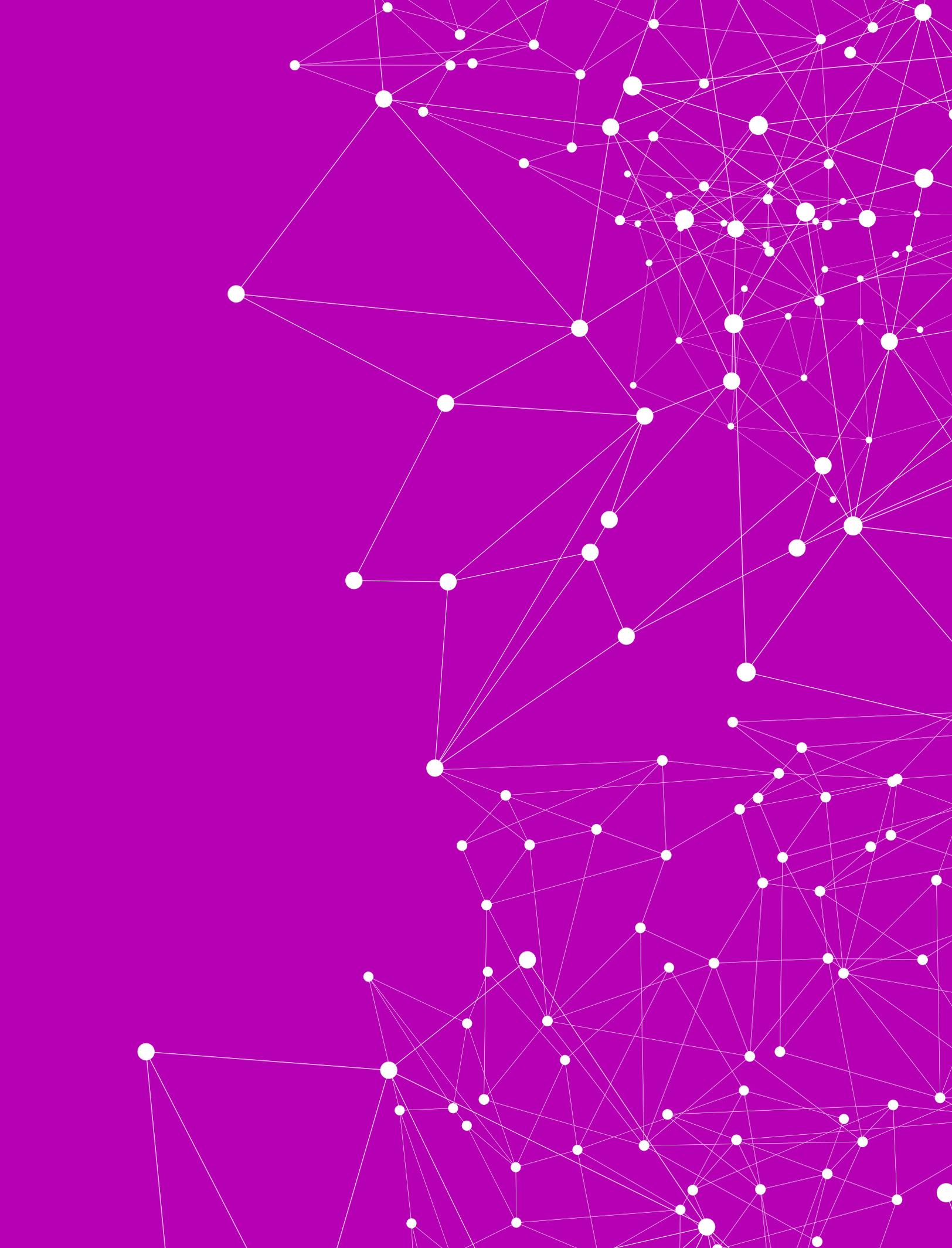
En este caso además se debe determinar el daño hepático con el que actualmente cursa. El paciente desconoce que padece un trastorno por consumo de alcohol y desconoce que ya existen alteraciones bioquímicas y ultrasonográficas secundarias al consumo crónico de alcohol. Dentro de la atención de este paciente se debe canalizar a grupos especializados en la atención de pacientes con trastorno por consumo de alcohol.

Su atención y manejo requiere de un equipo multidisciplinario conformado por médico internista, gastroenterólogo, hepatólogo y probablemente psiquiatría.

Referencias

1. Ahumada-Cortez, Gámez-Medina JG y, Valdez-Montero ME y. El consumo de alcohol como un problema de salud pública. *Ra Ximhai*, 2017; 13(2): 13-24. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=461/46154510001>.
2. Velasco Martín A. Farmacología y toxicología del alcohol etílico, o etanol. *An la Real Acad Med y Cirugía Valladolid*. 2014; (51): 241-248. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/23868>. Accessed December 12, 2020.
3. NOM-142-SSA1/SCFI-2014. NOM-142-SSA1/SCFI-2014, Bebidas alcohólicas. Especificaciones sanitarias. Etiquetado sanitario y comercial. *D Of LA Fed*, 2015: 1-12.
4. Harmful-Use-of-Alcohol-Kills-More-Than-3-MillionOMS. Harmful-Use-of-Alcohol-Kills-More-Than-3-Million-People-Each-Year-Most-of-Them-Men @ Www.Who.Int. 2018. <https://www.who.int/es/news-room/detail/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men#:~:text=Se estima que hay 2300, más del 10%25 desde 2010>.
5. Sistema de Información de la Secretaría de Salud 2018. <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>. Accessed December 13, 2020.
6. Secretaría de Salud. Informe sobre la Salud de los Mexicanos 2015: Diagnóstico General de la Salud Poblacional. *Inf sobre la salud los Mex* 2015. 2015.
7. Ilboudo SDO, Sombi?? I, Soubeiga AK, Dr??bel T. *Encuesta Nacional de Adicciones 2011 Drogas Ilícitas*. Vol 28; 2016. http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_TABACO.pdf.
8. Chertorivski S. Reporte de alcohol. *Encuesta Nac Adicciones*, 2012; 1(1): 4-92. http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_ALCOHOL.pdf.
9. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: Liver and beyond. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(40): 14652-14659. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14652.

10. Secretaría de Salud. ENCODAT. Consumo de alcohol: prevalencias Globales, patrones de consumo y variaciones estatales. Encuesta Nac Consum Drog alcohol y tabaco ENCODAT. 2016; 2016(Figura 2): 4. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/246052/hojasresumen_Alcohol-V3.pdf.
11. Monteiro MG, Pan American Health Organization. Alcohol y Atención Primaria de la Salud: Informaciones Clínicas Básicas Para La Identificación y El Manejo de Riesgos y Problemas. Organización Panamericana de la Salud; 2008.
12. OPS. *Guía Internacional Para Vigilar El Consumo Del Alcohol y Sus Consecuencias Sanitarias*; 2000. <https://www.paho.org/es/documentos/guia-internacional-para-vigilar-consumo-alcohol-sus-consecuencias-sanitarias-2000>.
13. Babor TF, Higgins-biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol. *Organ Mund la Salud*, 2001; 6: 1-40. http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf.
14. Velasco JAV, Tijera MFH, Castro-narro GE. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. 2020; 85(3): 332-353.
15. Silla Stoel M, Rosón Hernández B. Evaluación del consumo de alcohol y diagnóstico de patrón de consumo. *Trastor Adict*. 2009; 11(3): 191-199. doi:10.1016/S1575-0973(09)72411-0.
16. Williams N. The AUDIT questionnaire. *Occup Med (Chic Ill)*, 2014; 64(4): 308. doi:10.1093/occmed/kqu011.
17. Higgins-Biddle JC, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2018; 44(6): 578-586. doi:10.1080/00952990.2018.1456545.



Fisiopatología de la enfermedad hepática por alcohol

Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes, María Fátima Higuera-de la Tijera,
José Luis Pérez-Hernández



Consumo de alcohol

Existe un amplio espectro referente al consumo de bebidas alcohólicas, partiendo desde el bebedor moderado, que es la persona que consume dos copas en una sola ocasión (si es hombre) o una copa por ocasión (en mujeres) que puede ser esporádico y relacionado a eventos sociales, hasta formas de ingesta excesiva (nociva) son los episodios repetidos de beber hasta la intoxicación, consumos de alcohol que están causando daño físico o mental y el consumo cuyo resultado es el desarrollo de alcoholismo. El consumo excesivo diario, es un ejemplo, es el consumo de cinco o más copas en hombres mientras que en mujeres son cuatro copas o más; o bien el bebedor consuetudinario o “de fin de semana” o borrachera, que son aquellas personas que toman por lo menos una vez a la semana más de cinco copas y cuatro o más copas en una sola ocasión en hombres y mujeres respectivamente (1, 2).

Es importante mencionar que una bebida estándar contiene 13-14 gr de alcohol, que equivale a 350 ml (lata o botella) de cerveza, 500 ml de pulque (jarro), 120 ml (una copa) de vino, 300 ml (botella) de “coolers” de vino y 40 ml (un caballito) de destilados como tequila, brandy, ron, whisky, vodka, ginebra entre otros (1, 2). En la población mexicana el patrón de consumo típico es de grandes cantidades por ocasión, tanto en hombres como en mujeres, y se considera que el grupo de edad de 18 a 29 años es el que muestra los niveles más altos de consumo, siendo la cerveza la bebida de preferencia, seguida de los destilados (1).

Según la OMS se pueden apreciar tres tipos de consumo (3):

- **Consumo de riesgo:** patrón de consumo que aumenta el riesgo de consecuencias adversas para el bebedor o para los demás. Los patrones de consumo de riesgo son importantes para la salud pública a pesar de que el individuo aún no haya experimentado ningún trastorno. Consumo regular diario de 20 a 40 gr de alcohol en mujeres, y de 40 a 60 gr en hombres.
- **Consumo perjudicial:** aquel que conlleva consecuencias para la salud física y mental, aunque algunos también incluyen las consecuencias sociales entre los daños causados por el alcohol. Consumo regular diario de más de 40 gr de alcohol en mujeres y de más de 60 gr diarios en hombres.
- **Dependencia o alcoholismo:** conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que aparecen después del consumo repetido de alcohol. Estos fenómenos incluyen deseo intenso de consumir alcohol, dificultad para controlar el consumo, persistencia del consumo a pesar de las consecuencias perjudiciales, mayor prioridad al consumo frente a otras actividades y obligaciones, aumento de la tolerancia al alcohol y abstinencia física cuando el consumo se interrumpe. Generalmente, implica ingesta diaria de alcohol mayor a 50 gr en la mujer y 70 gr en el hombre por al menos cinco años consecutivos.

Además, existen entidades que no son exclusivas de un patrón de consumo:

- **Intoxicación:** estado transitorio de discapacidad funcional psicológica y motriz inducida por la presencia de alcohol en el cuerpo. Intoxicación no es sinónimo de consumo excesivo ocasional debido a que alguien con baja tolerancia podría intoxicarse aún con bajas cantidades de etanol.
- **Consumo consuetudinario, borrachera o “fin de semana”** (*binge drinking* en inglés): consumo de grandes cantidades de alcohol por ocasión en poco tiempo. Es el patrón típico de adolescentes y jóvenes. Se define como la ingesta 5 o más bebidas alcohólicas (70 gr) en hombres y 4 o más bebidas en mujeres

por ocasión al menos una vez a la semana (4), otros autores lo consideran como la misma ingesta en menos de 2 horas (5).

Epidemiología

El alcoholismo es un problema sanitario de primer orden a nivel mundial que condiciona un elevado gasto tanto en el ámbito social como en el sanitario, aun así, se piensa que beber con moderación no es riesgo para la salud. Es una enfermedad crónica que consiste en sentir una fuerte necesidad de ingerir alcohol, habiendo dependencia física (6). Es el resultado de una interacción compleja de un gran número de variables: genéticas, biológicas, inmunológicas, psicológicas, socioculturales y ambientales, sin embargo, no se ha aclarado totalmente su patogenia.

A nivel mundial, 3.3 millones de personas mueren anualmente por el abuso en el consumo de alcohol (2). En la Región de las Américas, el consumo es, en promedio, más alto que en el resto del mundo. Además, los episodios de consumo excesivo de alcohol han aumentado en los últimos cinco años de 4.6% a 13.0% entre las mujeres y de 17.9% a 29.4% entre los hombres (7).

En la población mexicana, el 63% de los bebedores de alcohol tienen entre 12 y 24 años, además la prevalencia de consumo de alcohol alguna vez es del 77% en sujetos de 18-65 años. Los jóvenes no beben diario y el patrón de consumo típico es de grandes cantidades por ocasión de consumo (consumo consuetudinario), tanto en hombres como en mujeres, siendo el grupo de edad de 18 a 29 años el que muestra los niveles más altos de consumo, siendo cada vez más alarmante el número de jóvenes que consumen bebidas alcohólicas de esa forma (1, 4).

El consumo de alcohol es el factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos. Está asociado con el riesgo de desarrollar problemas de salud tales como trastornos mentales y de comportamiento, incluido el alcoholismo, importantes enfermedades no transmisibles tales como hepatopatías, algunos tipos de cáncer, pancreatitis, lesiones en el sistema nervioso central, neuropatía periférica, miopatía esquelética y enfermedades cardiovasculares, así como traumatismos derivados de la violencia y los accidentes de tránsito (7). Diversos estudios clínicos también han relacionado el alcoholismo con mayor prevalencia de enfermedades infecciosas, especialmente, infecciones del árbol respiratorio y tracto digestivo superior (8). El

consumo de alcohol *per capita* se correlaciona con la incidencia de cirrosis en diferentes naciones, sin embargo, no es relación directa. La evidencia que soporta una relación lineal entre la dosis acumulada de alcohol y la incidencia de cirrosis es fuertemente influenciada por la duración de beber (tiempo) alcohol, que por la dosis (cantidad) de alcohol (7).

En nuestro país, la mortalidad por las enfermedades del hígado incluyendo a la cirrosis hepática es la cuarta causa (el 50% es causada por hepatopatía alcohólica), mientras que es la tercera causa más frecuente de mortalidad en hombres y la séptima en mujeres, lo que refleja que México sea el treceavo país con mayor mortalidad en el mundo por cirrosis hepática y el doceavo en pérdida de años vida por esta causa (9). Se ha descrito que la mortalidad por cirrosis hepática varía entre 11.6 a 47.4 por 100, 000 habitantes, encontrándose la mayor mortalidad en el área central del país. El promedio de edad es de 50.3 +12.0 años (10).

Historia natural de la enfermedad hepática por alcohol

La enfermedad hepática por alcohol (EHA) comprende varias lesiones y cambios histológicos que incluye: esteatosis, es el depósito de grasa, que se desarrolla en más del 90% de los bebedores; esteatohepatitis sucede en 20-40% de los sujetos, que además del depósito de lípidos, inicia la inflamación hepática caracterizada por la infiltración de células polimorfonucleares, balonamiento de hepatocitos y cuerpos de Mallory-Denk; si el abuso de alcohol persiste se desarrolla progresivamente la fibrosis hepática (generalmente comienza en el área perivenular del lóbulo hepático) resultando en la cirrosis del 10-20% de los pacientes, que predispone al carcinoma hepatocelular (CHC) del 3 al 10% de los bebedores excesivos.

En lugar de ser etapas distintas de la enfermedad, estas características pueden coexistir en la misma persona. Una vez que se establece la esteatohepatitis, predispone a que los pacientes progresen a fibrosis avanzada, el daño hepático no es totalmente reversible con abstinencia de alcohol, pero la abstinencia puede mejorar la hipertensión portal. La hepatitis alcohólica aguda es una complicación grave que puede ocurrir en cualquier punto en el curso de la enfermedad hepática alcohólica y se asocia con insuficiencia hepática y con una mortalidad a corto plazo de hasta el 40% (11, 12).

Si los individuos dejan de consumir alcohol, la esteatosis es una condición reversible con un buen pronóstico (13). La esteatohepatitis, predispone a que los pacientes progresen a fibrosis avanzada. La cirrosis puede conducir a severas complicaciones relacionadas con la hipertensión portal (ascitis, sangrado variceal y encefalopatía), infecciones bacterianas y además predispone a CHC (11-13). El efecto del consumo excesivo (fin de semana) de alcohol, que cada vez es más prevalente entre adolescentes y adultos jóvenes, sobre el desarrollo y la gravedad de enfermedad hepática alcohólica ha recibido poca atención en todo el mundo (12).

Efectos biológicos perjudiciales del consumo de alcohol

La sustancia adictiva socialmente más aceptada en el mundo es el alcohol, como toda droga, tiene la capacidad de ser terapéutica o tóxica (6).

Una vez que el etanol entra en el organismo, este se metaboliza principalmente en los hepatocitos. La capacidad del hígado para metabolizar el alcohol es de aproximadamente 10 gr por hora en una persona adulta, una cantidad inferior al contenido de una bebida alcohólica (2, 3).

Existen tres sistemas enzimáticos en esta célula encargados del catabolismo del etanol: el sistema de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) en el citosol, el sistema microsomal etanol-oxidante (MEOS por sus siglas en inglés) a través de la enzima citocromo P450 (CYP2E1) que se activa durante el consumo crónico y la catalasa en peroxisomas, estas últimas vías inducen la formación de peróxido de hidrógeno, una de las especies reactivas de oxígeno. Las tres rutas descritas llevan a la formación de acetaldehído que es una molécula altamente reactiva que posteriormente se convierte en acetato mediante la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), esta enzima tiene un efecto muy importante en la patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica y la dependencia al alcohol. El acetato pasa al torrente sanguíneo y a los tejidos, donde se incorpora en parte al ciclo de Krebs en forma de acetil coenzima A y es metabolizado a dióxido de carbono y agua (14).

Un amplio rango de alteraciones metabólicas se ha asociado con la ingesta crónica y excesiva de alcohol, como resultado el hígado está expuesto a hipoxia transitoria, episodios de estrés oxidativo y a los productos del meta-

bolismo del etanol, tales como el acetaldehído, acetato, y esterios etil de ácidos grasos.

El consumo crónico del etanol es asociado con: 1) la translocación bacteriana del estómago a la circulación portal que estimula la producción y secreción de diferentes proteínas afectando la función hepática, 2) niveles aumentados de endotoxinas circulantes, 3) la alteración de la respuesta inflamatoria que incluye la participación de neutrofilos, alteración de linfocitos y mediadores celulares como citocinas proinflamatorias ocasionando inflamación crónica, 4) inducción de estrés oxidativo que contribuye con la activación de las células residentes del hígado.

Además, los hepatocitos son más susceptibles a estrés oxidativo externo, a desafíos apoptóticos, necróticos y a acciones citotóxicas del TNF- α y de otras citocinas que inducen a muerte celular (15). Las células de Kupffer son los macrófagos del hígado quienes se activan por las endotoxinas, siendo la principal fuente de citocinas proinflamatorias y quimiocinas circulantes a través de múltiples mecanismos (15, 16). En monocitos y macrófagos, las proteínas de choque térmico (*heat shock*, hsp) y el factor de transcripción de *heat shock* 1 (HSF-1) son inducidas por estrés oxidativo regulado por la activación del factor nuclear kappa B (NF κ B).

Se han encontrado infiltrados inflamatorios que contienen linfocitos T CD8+ y CD4+ en áreas portales y periportales en cerca del 40% de los pacientes con EHA avanzada y correlacionan con el grado de inflamación intralobular, necrosis y fibrosis septal (16).

Los mecanismos por los cuales los hepatocitos tiene mayor sensibilidad involucran defectos en la función mitocondrial y en los mecanismos de defensa antioxidantes, en la activación de rutas de señalización que promueven la muerte y la inactivación de vías de sobrevivencia (15). Varias rutas de señalización han sido implicadas en regular la respuesta inmune, lo que dispara la fibrogénesis y la cicatrización a través de la activación de factores de transcripción tales como: NF κ B, MAP cinasas y proteína de activación 1 (AP-1). El persistente abuso del alcohol, la progresión del daño a través de regeneración tisular deteriorada, la producción de citocinas, la infiltración de leucocitos, el recambio de matriz extracelular (MEC) y la fibrogénesis conducen a la cirrosis hepática (11, 13).

Aún falta conocer completamente los mecanismos que dispara la ingesta de alcohol para afectar el componente inmune. Desde el siglo pasado se sabe que el alcohol etílico tiene un efecto directo sobre la liposolubilidad de

las membranas celulares. La exposición aguda al etanol aumenta la fluidez de las membranas biológicas mientras que la exposición crónica disminuye la fluidez de estas. Sin embargo, el efecto sistémico es algo distinto, ya que existe un fenómeno de tolerancia en las membranas celulares de muchos tejidos de modo que las membranas de animales alcoholizados son más resistentes a la acción del etanol.

Este fenómeno de tolerancia al alcohol se debe principalmente al cambio en la composición de fosfolípidos (cardiolipina, fosfatidil inositol) y al incremento del colesterol en las membranas celulares. Estos cambios en la fluidez de la membrana plasmática modifican el movimiento de moléculas entre el medio extracelular y el citoplasma (17), lo cual puede interferir en procesos inmunológicos como fagocitosis, degranulación, citotoxicidad y liberación de mensajeros de la respuesta inmune.

Recientemente se considera que el efecto del alcohol es mediado por alteraciones sobre proteínas particulares que interactúan con el alcohol, como alcohol deshidrogenasa, adenil ciclasa y algunos canales iónicos dependientes de ligando.

Adicionalmente, los productos del metabolismo del alcohol como acetaldehído forman aductos de proteínas y los productos de peroxidación lipídica, inducen la formación de neoantígenos y en parte la inflamación en el hígado (16).

A nivel sistémico, se ha demostrado tanto en humanos como en ratones que el consumo crónico de alcohol reduce la cantidad de células NK periféricas y genera desbalance entre las subpoblaciones linfocitarias, provocando baja actividad citotóxica y predisposición a infecciones (16, 18). Se desconoce la razón de este desbalance pero se sugiere que puede suceder por disminución en la generación de timocitos y/o por apoptosis de los linfocitos. Esta modificación en las subpoblaciones de linfocitos no sólo es importante a nivel de la defensa inmune, también puede tener un efecto sobre el hígado (18). Se ha demostrado que el alcoholismo acelera la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis viral. El alcohol puede acelerar la progresión de la fibrosis hepática, es capaz de activar a las células estelares hepáticas (HSC) por el incremento en la entrada de endotoxinas, así como el estrés oxidativo y la formación de metabolitos tóxicos y profibrogénicos (19).

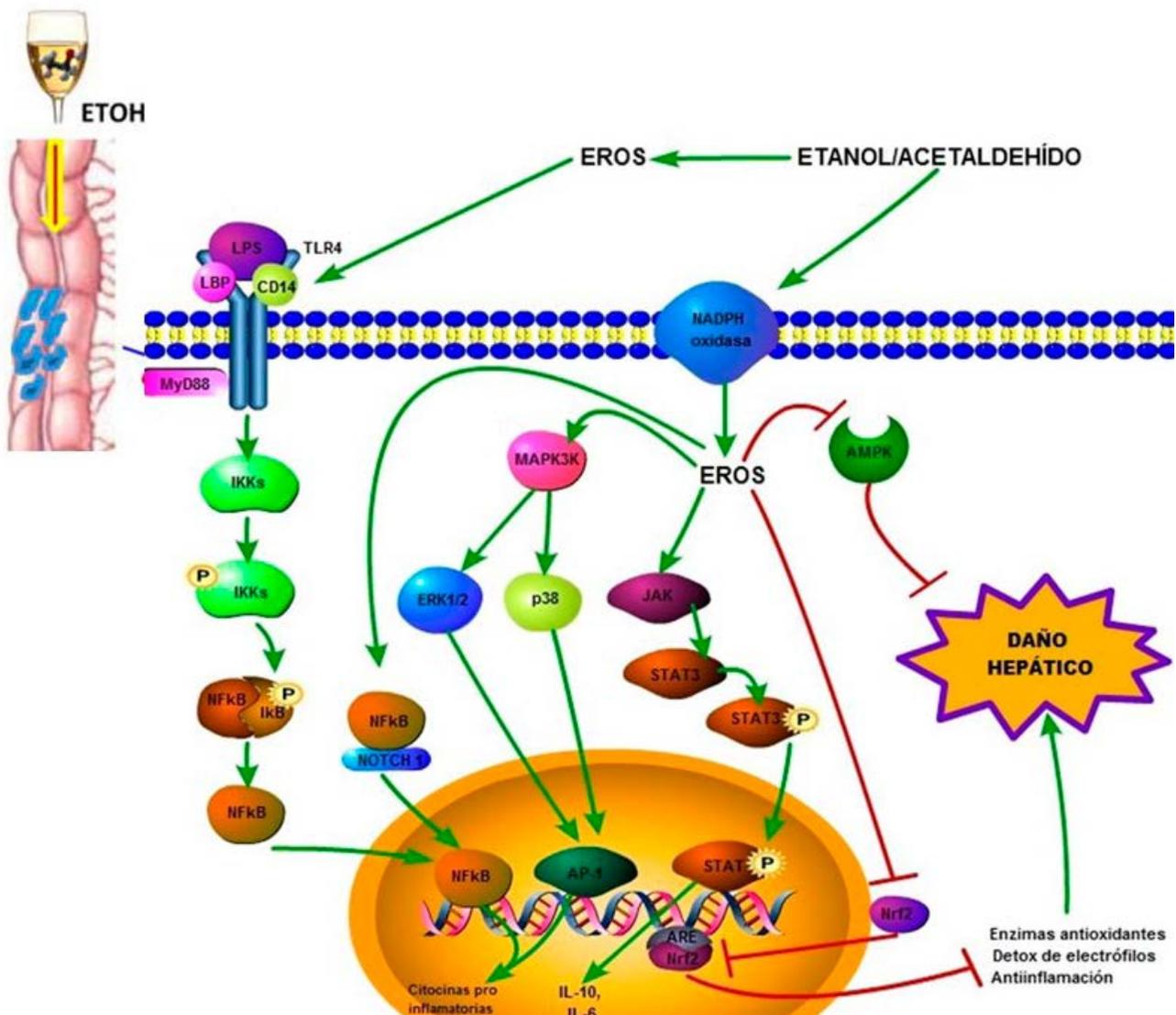
El consumo excesivo agudo y crónico de alcohol aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y potencia la peroxidación de lípidos, proteínas y ADN. Muchos mecanismos participan en el proceso que

induce estrés oxidativo, como los cambios de estado redox, la producción de acetaldehído, el daño mitocondrial, la lesión en la membrana, la apoptosis, la hipoxia inducida por etanol, los efectos sobre el sistema inmune incluyendo la producción alterada de citocinas, el aumento de los niveles de endotoxina y la activación de las células de Kupffer, la movilización del hierro, la modulación de la defensa antioxidante, especialmente del glutatión (GSH) mitocondrial, la oxidación monoelectrónica del etanol al radical 1-hidroxi-etilo y la inducción de la CYP2E1. Estos mecanismos no son excluyentes entre sí y es probable que sean varios, probablemente muchos, los sistemas que con-

tribuyan a la capacidad del etanol de inducir un estado de estrés oxidativo (20).

El estrés oxidativo puede estimular reacciones inmunes tanto celulares como humorales y favorecer una ruptura de los procesos de auto-tolerancia, lo que finalmente contribuiría con la perpetuación del proceso inflamatorio (16). Estudios previos apuntan a que la lipoperoxidación se incrementa mientras que la actividad antioxidante en general esta disminuida en los sujetos que consumen crónicamente alcohol; asimismo, el contenido de hemoglobina también parece estar disminuido. Se ha sugerido que en el hígado expuesto al alcohol, los productos de per-

Figura 1. Vías de señalización activadas durante el consumo crónico de alcohol y la EHA.



oxidación lipídica, como el malondialdehído, liberados por hepatocitos necróticos, podrían ser procesados en folículos linfoides intraportales para iniciar la activación de la respuesta inmune adquirida. En este contexto la fagocitosis de hepatocitos en apoptosis o necrosis como resultado de daño oxidativo, podría facilitar la transpresentación de péptidos modificados por el estrés oxidativo a linfocitos T CD8 y así promover la respuesta celular (16, 18, 19) y esto concuerda con hallazgos descritos en pacientes con hepatitis alcohólica y alcoholismo activo, donde existe un incremento en linfocitos T CD8 periféricos.

Otro mecanismo por el cual se activan células del sistema inmune en el consumo crónico de alcohol es el mediado por TLR4 y su ligando, el lipopolisacárido (LPS). En pacientes alcohólicos se encontraron episodios repetidos de endotoxemia en la circulación portal y sistémica, lo que contribuye al riesgo de infecciones. Los receptores Toll-like (TLRs) son receptores transmembranales que reconocen “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMP’s). Estudios con diferentes TLRs demuestran que, a través de varios factores de transcripción regulan la expresión de citocinas proinflamatorias (18, 19).

Particularmente en modelos animales de enfermedad hepática alcohólica, especialmente en las células de Kupffer, monocitos circulantes y hepatocitos, TLR4 es de los TLRs más ampliamente estudiados, con sus co-receptores MD-2 y CD14 transmiten señales hacia proteínas adaptadoras para activar cinasas activadas por mitógenos (MAPK) como RAK1, IRAK4, TAK1, JNK, IKK, p38 y ERK1/2. Estas cinasas intracelulares conducen a activación de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1 entre otros, favoreciendo la producción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, CXCL-8/IL-8 (6) (Figura 1).

La activación del sistema inmune innato inhibe la fibrosis hepática, en particular, se sabe que las células NK son capaces de detectar e inducir apoptosis en las HSC activadas. Se ha demostrado que el consumo crónico de etanol atenúa los efectos antifibróticos de las células NK en el hígado (18), lo cual se explica la participación del etanol en la aceleración de la fibrosis hepática.

Levy R *et al.* publicaron que los sujetos de origen hispano presentan EHA a edad más temprana y tienen factores de riesgo que aceleran la aparición de la enfermedad como síndrome metabólico y obesidad (21).

A la fecha hace falta evidencia sobre qué es lo que sucede en otros patrones de consumo de alcohol y evaluar al

mismo tiempo ambos procesos (respuesta inmune y estrés oxidativo), con la finalidad de aportar conocimiento en los diferentes patrones de consumo de alcohol y la enfermedad hepática por alcohol.

En el país existen retos referentes al consumo de alcohol y a la enfermedad hepática por alcohol, en 2015 se publicaron (2) y aún siguen vigentes:

1. Investigar la patología en personas mexicanas, tanto en población mestiza como indígena.
2. Mantener las medidas precautorias para evitar los accidentes automovilísticos.
3. Intensificar las medidas de prevención contra el desarrollo de alcoholismo, las cuales deben iniciar desde la educación básica.
4. El etiquetado de las bebidas debe ser más específico, pues “evite el abuso” es un término al que cada uno le puede dar una interpretación.
5. La obesidad es otro factor causal que puede sumarse al consumo crónico de alcohol y producir enfermedad hepática, lo que posiblemente ocasione que las etapas tempranas de la enfermedad tengan una edad de aparición más temprana.
6. Falta evidencia en otros patrones de consumo, como el moderado y el “de fin de semana”.
7. El paciente alcohólico y con enfermedad hepática alcohólica debe recibir tratamiento multidisciplinario, pues tienen varias recaídas o abandono de tratamiento.
8. El desarrollo de nuevos blancos de diagnóstico y tratamiento.

Referencias

1. Encuesta Nacional de Adicciones 2008 y ENCODAT 2016-2017.
2. Gutiérrez-Reyes Gabriela. Consumo de alcohol un riesgo elevado. *Revista México Social* 2015; Año 5, 60: 18-21. www.mexicosocial.org
3. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. *AUDIT Cuestionario de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol. Pautas para su utilización en atención primaria*. 1.6 ed. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2001.
4. Medina-Mora M, Villatoro-Velázquez J, Téllez-Rojo M, *et al.* Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Alcohol. México, D.F.; 2012. Disponible en: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_ALCOHOL.pdf.
5. Dawson DA. Defining risk drinking. *Alcohol Res Health* 2011; 34(2): 144-156.
6. Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol México* 2014; 79(2): 135-144.
7. Sistema Nacional de Información en Salud. Breviario de estadísticas de Salud en México, 2018. Disponible en: <http://dgis.salud.gob.mx/publicaciones/> [Consultado: noviembre 20, 2020].
8. Kershenovich David. Cirrosis Hepática. *Revista México Social* 2015; Año 5, 60: 3-6.
9. Global Status Report on alcohol and health 2018. World Health Organization <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-information-system-on-alcohol-and-health>
10. Nelson S, Kolls JK. Alcohol, host defence and society. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(3): 205-209.
11. Mathurin P & Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 2015; 62(1) Supplement: S38-S46.

12. Fuster D, Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2018; 379(13): 1251-1261.
13. Osna N, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 147-161.
14. Harada S., Agarwal D.P., Nomura F., Higuchi S. Metabolic and ethnic determinants of alcohol drinking habits and vulnerability to alcohol-related disorder, *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 71S-75S.
15. Hoek JB, Pastorino JG. Cellular signaling mechanisms in alcohol-induced liver damage. *Semin Liver Dis* 2004; 24(3): 257-272.
16. Vidali M, Stewart SF, Albano E. Interplay between oxidative stress and immunity in the progression of alcohol-mediated liver injury. *Trends Mol Med* 2008; 14(2): 63-71.
17. Fanò G, Belia S, Mariggio MA, *et al.* Alteration of membrane transductive mechanisms induced by ethanol in human lymphocyte cultures. *Cell Signal* 1993; 5(2): 139-143.
18. Jeong W-I, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 248-258.
19. Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology* 2006; 43(4): 872-878.
20. Urtasun R, Conde de la Rosa L, Nieto N. Oxidative and nitrosative stress and fibrogenic response. *Clin Liver Dis* 2008; 12(4): 769-790, viii.
21. Levy RE, Catana AM, Durbin-Johnson B, Halsted CH, Medici V. Ethnic differences in presentation and severity of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39(3): 566-574.



Biomarcadores no invasivos de la enfermedad hepática por alcohol

María Fátima Higuera-de la Tijera, Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes,
José Luis Pérez-Hernández



Introducción

El diagnóstico de enfermedad hepática por alcohol (EHA) requiere demostrar la presencia de trastorno por consumo de alcohol (TCA) en el individuo afectado, y además precisa excluir otras causas potenciales de daño hepático (1). Para establecer un diagnóstico preciso de EHA es necesario una historia clínica detallada, en donde los antecedentes respecto al consumo de alcohol idealmente deben ser confirmados con familiares cercanos al paciente, la historia clínica debe además ser complementada con herramientas específicas como cuestionarios para detectar objetivamente el TCA (2). 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 y hallazgos no son completamente específicos (1). En fechas recientes, se ha recobrado interés por identificar potenciales biomarcadores del consumo de alcohol y de EHA asociada, donde destacan la transferrina carbohidrato deficiente (CDT), el etil-glucurónido, el fosfatidiletanol, y más recientemente los análisis metabólicos basados en espectrometría de masas (3, 4).

Tabla 1. Áreas bajo la curva del AUDIT versus el AUDIT-C para detectar TCA en población general (4).

Grupo de diagnóstico	AUDIT		AUDIT-C	
	AUROC	ic95%	auroc	ic95%
En riesgo	0.82	0.80-0.83	0.83	0.82-0.85
TCA leve	0.83	0.80-0.86	0.79	0.76-0.83
TCA moderado y severo	0.91	0.86-0.96	0.84	0.78-0.91
Cualquier criterio	0.85	0.84-0.87	0.85	0.83-0.87

AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test; AUDIT-C, Alcohol Use Disorders Identification Test versión corta; AUROC, área bajo la curva; IC95%, intervalo de confianza al 95%; TCA, trastorno por consumo de alcohol.

Modificado de: Moehring A, Rumpf HJ, Hapke U, Bischof G, John U, Meyer C. 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.

Herramientas para detectar el trastorno por consumo de alcohol (TCA)

AUDIT y AUDIT-C

El cuestionario Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) tiene elevadas sensibilidad y especificidad para detectar TCA, por ello se recomienda como herramienta de primera línea (1). 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 TCA de acuerdo con los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edición (DSM-5) (5), véase Tabla 1. Una puntuación obtenida ≥ 8 en el AUDIT indica TCA (1, 5); y para el AUDIT-C una puntuación ≥ 3 en mujeres y ≥ 4 en hombres son consistentes con TCA (6).

CAGE

El cuestionario CAGE del acrónimo en inglés *Cut down, Annoyed, Guilty, Early-morning drink*, es una herramienta breve de cuatro preguntas, donde una puntuación ≥ 2 indica TCA; pero, su efectividad es inferior al AUDIT para identificar TCA. Sin embargo, un estudio realizado por Choe YM y colaboradores, encontró que el cuestionario CAGE puede aumentar su exactitud si se combina con la determinación de gama-glutamilttransferasa (GGT) en suero.

En este estudio, para diferenciar entre aquellos con y sin “problema con la bebida” las áreas bajo la curva del AUDIT (>5), CAGE (>0), GGT (>28 UI/L), y CAGE+GGT (>0 , y >28 UI/L) fueron 0.973, 0.834, 0.736 y 0.894 respectivamente, cuando se tomaron diferentes puntos de corte; y para discriminar entre sujetos con TCA, se obtuvieron las siguientes áreas bajo la curva: AUDIT (>12) 0.893, CAGE (>2) 0.939, GGT (>28 UI/L) 0.724, CAGE+GGT (>2 , y >28 UI/L) 0.944 (7). Cabe mencionar que este estudio no utilizó los puntos de corte estandarizados establecidos y para definir TCA (AUDIT ≥ 8 y CAGE ≥ 2) por lo cual sus resultados deben tomarse con reserva.

Biomarcadores del consumo de alcohol y de la EHA

Algunos son útiles exclusivamente para evidenciar el consumo reciente de alcohol con elevada sensibilidad, pero no reflejan la presencia y el grado de daño hepático, entre ellos podemos citar la determinación del propio etanol, el etil-glucurónido, el etilsulfato, el fosfatidiletanol (8). En el caso del etil-glucurónido, se han reportado falsos positivos tras la administración de productos medicinales que contienen alcohol o tras el contacto con sanitizantes que contienen alcohol, esto debido a la elevada sensibilidad de este marcador (1).

La relación aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) se puede utilizar para detectar EHA, ya que 70 a 80% de los pacientes con EHA tienen

una relación AST/ALT >2, en comparación con personas sanas o con daño hepático por otras etiologías (9).

El paciente con EHA suele cursar con anemia macrocítica o megaloblástica, además de linfopenia, estos hallazgos suelen ocurrir por varios mecanismos: toxicidad del alcohol sobre la médula ósea, deficiencia de folatos y/o vitamina B12, y por incremento del depósito de lípidos en las membranas eritrocitarias (10).

El volumen corpuscular medio (VCM) y la GGT son marcadores sensibles, pero no específicos de EHA. Finalmente, dentro de los marcadores con mayor especificidad para diagnosticar daño hepático crónico por alcohol, se encuentran los aductos de acetaldehído y respuesta inmune asociada (AA-Ab) y la CDT (8).

La transferrina existe en varias isoformas; la isoforma dominante (“normal”) es la tetrasialo-transferrina compuesta por dos cadenas N-glicanos, cada uno cubierta a su vez por dos moléculas de ácido siálico terminales (tetrasialo-transferrina). La CDT, es una isoforma presente en sujetos que consumen crónicamente alcohol (disialo-transferrina con una sola cadena N-glicano). Esta disialo-isoforma puede cuantificarse en suero mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (high-performance liquid chromatography [HPLC]) y el resultado se expresa como %dCDT. Un valor de %dCDT $\geq 1.7\%$ tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 95% para indicar consumo crónico de alcohol (11).

La combinación de GGT y CDT a través de un modelo matemático [GGT-CDT = $0.8 \times \ln(\text{GGT}) + 1.3(\text{CDT})$] incrementa la sensibilidad sin pérdida en la especificidad para detectar EHA asociada a TCA, en donde un punto de corte de 4.18 en hombres y de 3.81 en mujeres demostraron una sensibilidad de 91% y 100% y especificidad de 98% y 97%, respectivamente. La correlación entre el modelo GGT-CDT y el consumo de etanol >40g/día durante el mes previo resultó también elevada ($r = 0.76, P < 0.001$) (12).

La sensibilidad y especificidad reportadas para diferentes biomarcadores como herramientas para detectar TCA y EHA se muestran en la Tabla 2.

¿Enfermedad hepática por alcohol (EHA) o enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA)?

Uno de los grandes retos actuales es poder diferenciar si un paciente presenta daño hepático por EHA o por EHG-

NA, o incluso en fechas más recientes se ha hablado de daño hepático dual.

Uno de los primeros índices que surgieron para ayudar al clínico a diferenciar entre EHA y EHGNA fue el ANI (del inglés, Alcoholic Liver Disease/Non Alcoholic Liver Disease Index, ALD/NAFLD Index), un modelo desarrollado mediante regresión logística multivariada en la Clínica Mayo, en Rochester Minnesota, en donde las variables de relevancia para discriminar entre EHA y EHGNA resultaron el VCM, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), el género, y el índice de masa corporal (IMC).

Un ANI mayor a cero incrementa la posibilidad de EHA, mientras que un ANI menor a cero se inclina hacia EHGNA. El ANI tuvo una c-estadística de 0.989 en la cohorte inicial, y en tres cohortes subsecuentes de validación, tuvo valores de 0.974, 0.989, 0.767. En este estudio el ANI fue superior a otros marcadores séricos como el cociente AST/ALT, GGT, CDT, e incluso al marcador histopatológico tiorosina fosfatasa 1b (13).

Wang J, *et al.* agregaron la GGT al ANI con lo cual aumentaron su exactitud para discriminar entre EHA y EHGNA. La combinación del ANI + GGT mostró una mejor área bajo la curva en comparación con el ANI solo (0.976 *vs.* 0.934, $P = 0.016$) (14).

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad reportadas para diferentes biomarcadores como herramientas para detectar TCA y EHA (10).

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad
AST	47 a 68%	80 a 95%
ALT	32 a 50%	87 a 92%
VCM	45 a 48%	52 a 94%
CDT	63 a 84%	92 a 98%
GGT+CDT	83 a 90%	95 a 98%
GGT+CDT+VCM	88%	95%

ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CDT, transferrina carbohidrato deficiente; GGT, gama glutamil transferasa; VCM, volumen corpuscular medio. Modificado de: Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(33): 11684-99.

Biopsia hepática en el paciente con EHA

La biopsia hepática en el contexto del paciente con EHA se reserva para casos de incertidumbre en el diagnóstico, y específicamente en casos de hepatitis por alcohol puede ser útil para estimar el pronóstico (15, 16). Además, aproximadamente el 20% de los pacientes con TCA tienen una segunda etiología coexistente que contribuye al daño hepático, en estos casos, la utilidad de la biopsia hepática está bien demostrada. También la biopsia puede ser de gran utilidad cuando por otros medios no se ha podido precisar el grado de daño hepático o el grado de fibrosis (10).

El primer hallazgo evidente en el paciente con EHA, es la presencia de esteatosis macrovesicular (hepatocitos conteniendo grandes gotas lipídicas que desplazan el núcleo y los organelos hacia la membrana plasmática) (15). La distribución de esta esteatosis macrovesicular es típicamente centrilobular, pero en formas graves puede progresar hasta abarcar el lóbulo entero (10).

Los hallazgos típicos en presencia de esteatohepatitis por alcohol son daño hepatocelular con degeneración balonoides de los hepatocitos, presencia de cuerpos hialinos de Mallory-Denk, necrosis, inflamación lobular con infiltración por células mononucleares y neutrófilos, presencia de satelitosis, y grados variables de esteatosis macrovesicular (15), pero que en esta etapa también puede presentarse como esteatosis microvesicular extensa, cambio no reportado en casos de EHGNA (14). En casos graves de esteatohepatitis por alcohol puede observarse pigmento biliar en hepatocitos, canaliculos, o reacción ductular (colestasis hepatocelular, canalicular y ductular) (15).

Otros cambios tempranos en la EHA son la proliferación del retículo endoplásmico liso y la distorsión de las mitocondrias; en formas graves, puede observarse la presencia de megamitocondrias, que, si bien no son enteramente específicas de EHA, se sabe que su presencia es un indicador altamente sugestivo de EHA y es indicador de consumo riesgoso y reciente de alcohol (10). En hepatitis por alcohol, la presencia de megamitocondrias es un indicador de mal pronóstico (16).

En etapas más avanzadas se observan grados variables de fibrosis. Las fibras de colágena suelen primero extenderse 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, frecuentemente en una configuración septal yendo desde las venas centrales hasta los tractos portales. La fibrosis

perivenular y los cambios fibro-obliterativos 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 característicamente se observa cirrosis micronodular con pequeños nódulos de parénquima rodeados por septos fibrosos. Los hallazgos histopatológicos descritos en la EHA pueden observarse también en EHGNA; sin embargo, la colestasis y el daño fibro-obliterativo de vasos venosos intrahepáticos no se ha reportado en EHGNA (15). En el contexto de la hepatitis por alcohol, la presencia de colestasis ductular o canalicular son factores de riesgo independientemente asociados con mortalidad a corto plazo (16, 17).

Conclusiones

A la fecha no existen herramientas clínicas ni biomarcadores séricos que sean por sí solos completamente sensibles, específicos, ni exactos para llegar al diagnóstico certero de EHA; sin embargo, cuando combinamos herramientas clínicas simples y sencillas como los cuestionarios AUDIT, AUDIT-C, o CAGE para complementar la historia clínica; y a ello sumamos la determinación de los diferentes biomarcadores séricos o parámetros hemáticos que en la actualidad se tienen disponibles para la práctica clínica como: GGT, CDT, VCM, ANI, etcétera podemos con bastante precisión llegar al diagnóstico de TCA y EHA asociada. La biopsia hepática si bien, presenta hallazgos similares entre EHA y EHGNA, bajo la visión de un patólogo experto y en el contexto clínico adecuado, nos puede ayudar a discriminar y diagnosticar EHA.

Referencias

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(2): 175-94.
2. Childers RE, Ahn J. Diagnosis of Alcoholic Liver Disease: Key Foundations and New Developments. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(3): 457-71.
3. 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.
4. Angulo Aguilar A, Bamert L, Sporkert F, Bertholet N. Nouveaux marqueurs biologiques de la consommation d'alcool [New biomarkers of alcohol use]. *Rev Med Suisse*. 2019; 15(654): 1173-6.
5. Moehring A, Rumpf HJ, Hapke U, Bischof G, John U, Meyer C. 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.
6. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(7): 1208-17.
7. Choe YM, Lee BC, Choi IG, Suh GH, Lee DY, Kim JW. Combination of the CAGE and serum gamma-glutamyl transferase: an effective screening tool for alcohol use disorder and alcohol dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15: 1507-15.
8. Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(2): 166.

9. 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.
10. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(33): 11684-99.
11. Stewart SH, Reuben A, Anton RF. Relationship of Abnormal Chromatographic Pattern for Carbohydrate-Deficient Transferrin with Severe Liver Disease. *Alcohol Alcohol.* 2017; 52(1): 24-8.
12. Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol.* 2006; 41(5): 528-33.
13. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, *et al.* Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2006; 131(4): 1057-63.
14. 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): 479-87.
15. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, *et al.* Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4(1): 16.
16. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, *et al.* A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2014; 146(5): 1231-9.
17. 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): 1561-9.



Tratamiento de hepatitis por alcohol

José Luis Pérez-Hernández, Gabriela Esperanza Gutiérrez-Reyes,
María Fátima Higuera-de la Tijera

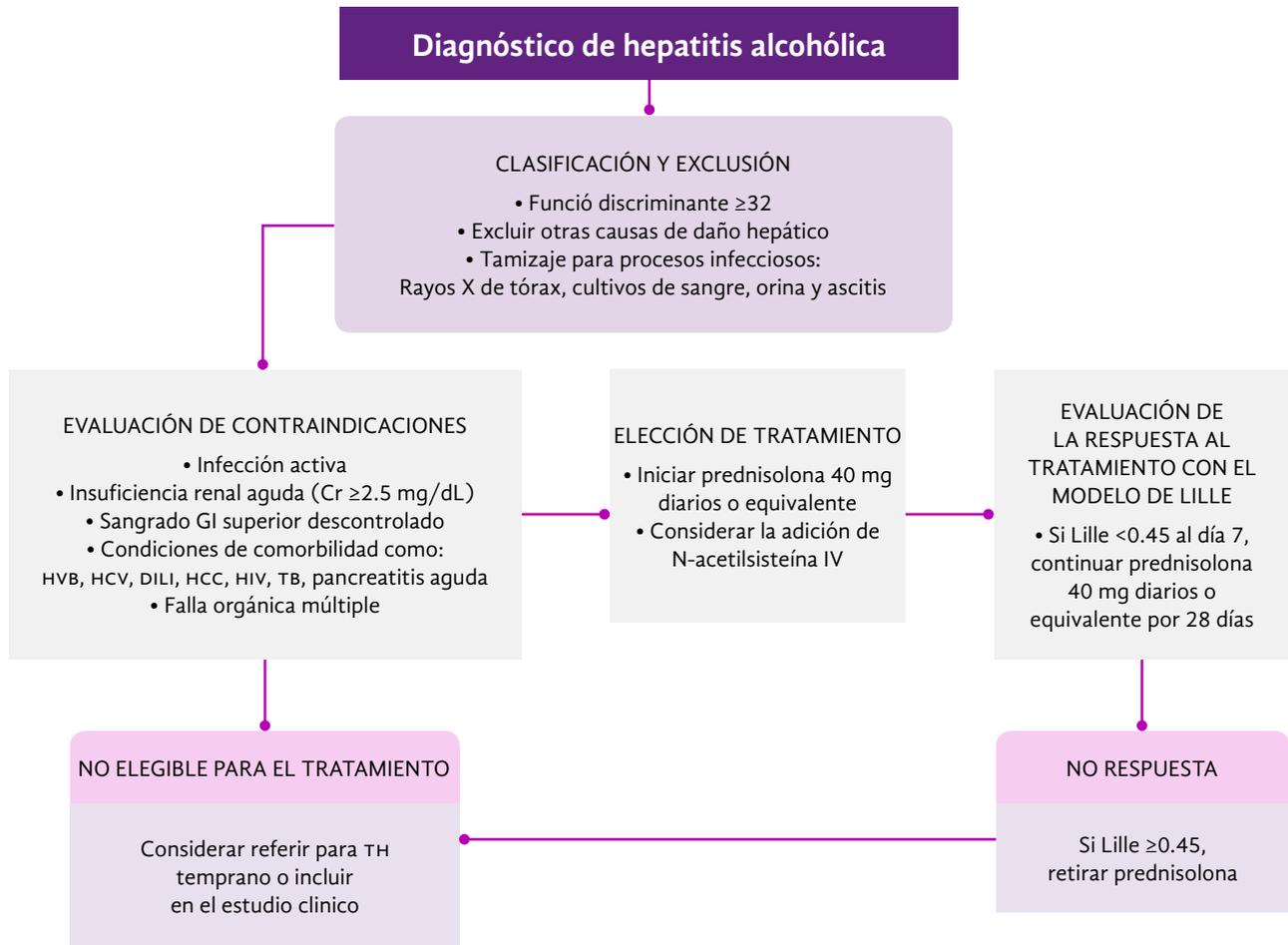


El alcohol es la droga permitida en el mundo de mayor uso y abuso, desde hace mucho tiempo existe evidencia de lo tóxico que es y los efectos adversos que ocasiona, en el contexto clínico, social, económico, familiar y de trabajo. Si bien muchos sujetos que consumen alcohol no tienen repercusión clínica (hasta el 70%), el resto pueden desarrollar enfermedad en diferentes órganos y sistemas, que van desde el síndrome de abstinencia, cardiomiopatía por alcohol, neuropatía por alcohol y la enfermedad hepática por consumo de alcohol.

El espectro clínico incluye desde una enfermedad leve hasta una presentación grave que conduzca al paciente a la muerte (1). En la hepatopatía alcohólica debe considerarse varias áreas de tratamiento que van desde la abstinencia de alcohol, medidas generales, tratamiento farmacológico y trasplante hepático. Aunque el efecto de la abstinencia es controvertido existen estudios que demuestran que aumenta la supervivencia y retrasa la aparición de complicaciones (2). De hecho, muchos pacientes permanecen asintomáticos, compensados y con unas pruebas de función hepática normales durante años después de lograr la abstinencia.

El efecto benéfico de la abstinencia en la cirrosis alcohólica es más evidente al excluir los casos asociados a una infección por el virus de la hepatitis C en que el virus posiblemente es el verdadero responsable de la enfermedad. (3) En la hepatitis alcohólica (HA) la forma más grave de la enfermedad hepática por alcohol, la persistencia en el consumo de alcohol desempeña un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, ya que es un factor negativo de gran peso para estos pacientes, de tal manera que el tratamiento en la hepatitis tóxica por alcohol va desde medidas generales, uso de medicamentos y trasplante hepático (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en hepatitis tóxica por alcohol.



Medidas generales

En el tratamiento de la hepatitis alcohólica, es fundamental aplicar de manera precoz una serie de medidas generales que por sí solas permiten reducir la mortalidad en estos pacientes. Con frecuencia los pacientes con hepatitis alcohólica ingresan deshidratados y desnutridos.

La rehidratación, la corrección de trastornos hídrico-electrolíticos y un aporte calórico es fundamental en el manejo inicial. Es conveniente administrar complejo B ya que el consumo crónico de alcohol induce deficiencia de esta vitamina. También es importante el diagnóstico y manejo oportuno de las infecciones y otras complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática, la falla renal, trombosis de la porta y la hemorragia variceal. Se debe prevenir y tratar el síndrome de abstinencia. La gran mayoría de

los pacientes con HA grave están malnutridos. Aunque no se ha demostrado que el tratamiento nutricional mejore la supervivencia, un consumo insuficiente de calorías es un marcador de baja supervivencia entre los pacientes con HA y mal nutrición grave. En pacientes anoréxicos se debe considerar el utilizar nutrición enteral (4).

Medicamentos

Corticosteroides

Son medicamentos que actúan como antiinflamatorios por lo tanto reducen las citocinas. (5, 6) Sin embargo, la respuesta al uso de corticosteroides en estos pacientes se observa en sólo 40 a 50%, porque este grupo tiene linfo-

citosis que son sensibles a la inhibición de la proliferación con corticosteroides (7). Una de las grandes desventajas de estos medicamentos es que tienen efectos secundarios potenciales como, por ejemplo: infecciones, desarrollo de hiperglucemia, alteración de los electrolitos y aumento de peso. De estos efectos adversos, la infección, especialmente las infecciones por hongos, es más relevante en pacientes con HA (8).

El medicamento que se utiliza en México es la prednisona a dosis de 1 mg/kg durante 30 días o 40 mg cada 24 horas por 30 días, siempre y cuando que el paciente no tenga contraindicación como: a) infección en algún nivel (urinario, respiratorio, etcétera), b) falla renal aguda (creatinina por arriba de 1.2 mg/dl), y/o c) hemorragia de tubo digestivo alto activa. La respuesta a los corticosteroides se evalúa a la semana de tratamiento con la escala de Lille que es un modelo matemático que incluye la edad del paciente, la bilirrubina al inicio del esteroide, la bilirrubina a los 7 días, creatinina y tiempo de protombina, existen calculadoras en internet de muy fácil manejo donde se puede calcular este parámetro y que da una puntuación continua entre 0 y 1; con una puntuación <0.45 se clasifica como respondedor y deberá continuar hasta completar 30 días de tratamiento, pero si el resultado es por encima de >0.45 se clasifica como no respondedor y entonces se deberá suspender el fármaco (9) (Louvet *et al.*, 2007). Esto significa que más de la mitad de los pacientes con HA grave, que son potenciales no respondedores a los corticosteroides, serán tratados con estos fármacos potencialmente tóxicos.

Estas limitaciones implican reducir el uso rutinario de corticosteroides para la HA grave a pesar de la indicación clínica. Aproximadamente el 20% de los pacientes que presentan con HA tienen hepatitis C concomitante, que aumenta el riesgo de mortalidad debido a la interacción sinérgica entre la hepatitis C y el alcohol en causar hepatocelular daño (10). En México la prevalencia de hepatitis B es baja pero siempre será importante descartar la presencia de estas infecciones.

Pentoxifilina

Con el uso controvertido de corticosteroides por el alto porcentaje de no respuesta, la pentoxifilina 400 mg 3 veces al día por vía oral podría ser una opción como lo señala Akriviadis *et al.* en su estudio ya que redujo mortalidad a corto plazo en pacientes con HA grave (11). Sin embar-

go, muchos otros estudios que utilizan pentoxifilina han informado datos contradictorios evaluando la mortalidad a los 30 y 60 días (12), pero otros estudios informaron no encontrar algún beneficio (13). La pentoxifilina tampoco fue beneficiosa cuando se usó como terapia de rescate para quienes no responden a los corticosteroides (14), y tampoco como adyuvante de los corticosteroides (13).

El estudio STOPHA (esteroides o pentoxifilina para hepatitis por alcohol por sus siglas en inglés) realizado en Reino Unido que incluyó a 1200 pacientes (4 grupos con 300 pacientes cada grupo que incluyeron el uso de pentoxifilina, prednisona, ambas o placebo) demostró que la prednisona mejoró la supervivencia ($p=0.06$) pero no existió supervivencia con el uso solo de pentoxifilina. La pentoxifilina en todos los estudios incluido el estudio STOPAH mostró un efecto beneficioso en la protección de la función renal y como prevención para el síndrome hepatorenal (15).

Otro fármaco utilizado para la HA es la metadoxina, este medicamento es un antioxidante, funciona como regulador fisiológico del metabolismo celular, antagoniza la peroxidación lipídica en las células hepáticas, restaurando el daño hepático, incrementa la liberación del GABA y de la acetilcolina, mejora el metabolismo del alcohol, previene y reduce las consecuencias hepáticas y neuropsíquicas de la ingesta habitual del alcohol.

Este medicamento fue utilizado en combinación con esteroide (prednisona) por la Dra. Higuera y colaboradores demostrando una mayor eficacia que el esteroide solo, la sobrevida a 30 días fue de 70.3% para pacientes con metadoxina más prednisona *vs* 45.7% ($p=0.02$) en pacientes que recibieron solo esteroide, la mortalidad a los 90 días 68% para la asociación de metadoxina más prednisona *vs* 20% ($p=0.0001$) solo prednisona (16, 17).

Terapias diversas: el TNF- α es uno de los principales actores en la patogenia de la HA (18). Sin embargo, los estudios aleatorizados con medicamentos anti-TNF incluidos infliximab y etanercept fueron negativos, con más muertes en el brazo tratado (19). Otras terapias que utilizan amlodipina, infusión de insulina y glucagón, esteroides androgénicos y propiltiouracilo no han demostrado ser útiles en el tratamiento de HA.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en un estudio clínico aleatorizado mostró datos alentadores porque mejoró la supervivencia de los pacientes, pero fue un estudio piloto con un número muy reducido de pacientes que no se ha podido replicar en cuanto a los

resultados (20). Sin embargo, con este tipo de medicamentos existe el riesgo de infecciones superpuestas. Se requieren estudios con un número mayor de pacientes, para documentar la eficacia y seguridad de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la HA grave.

Conclusiones

El tratamiento para la hepatitis por alcohol debe ser abordado por un grupo multidisciplinario, la herramienta terapéutica más efectiva en la enfermedad hepática por el consumo de alcohol es la abstinencia, por lo que se debe coadyuvar para que el paciente la pueda alcanzar; en los pacientes que desarrollan hepatitis tóxica por alcohol grave considerado con un índice de Maddrey más de 32 puntos, deben hospitalizarse para el manejo integral que incluya tratamiento de la deshidratación, estado nutricional, sepsis y otras complicaciones.

Se deberá iniciar manejo farmacológico en aquellos pacientes que tengan una puntuación de 32 puntos o más

en la escala de Maddrey. El corticoesteroide es la primera opción, pero se deberá descartar falla renal, sepsis o hemorragia digestiva que contraindican su uso. La prednisona oral en dosis de 40 mg en 24 horas por 30 días es un esquema aceptado con eficacia limitada (en México la eficacia alcanza solo el 50% o menos), si existe contraindicación para el uso de esteroide se recomienda pentoxifilina 400 mg cada 8 horas por 1 mes con una eficacia mucho menor a la del esteroide, aunque ya varios artículos señalan que no es efectiva y no debería usarse.

Otro esquema sugerido es la combinación de esteroide más antioxidante (prednisona más metadoxina), que en un estudio con 70 pacientes mostro mejoría significativa en la mortalidad a los 30 y 90 días. Otras terapias como el uso de n acetilcisteína, el factor estimulante de colonias o inmunosupresores no han mostrado ningún beneficio, e incluso algunos con incremento en la mortalidad. En la Tabla 1 se mencionan las necesidades respecto al diagnóstico y tratamiento de la hepatitis tóxica por alcohol, que los diferentes grupos de investigación a nivel mundial deben abordar.

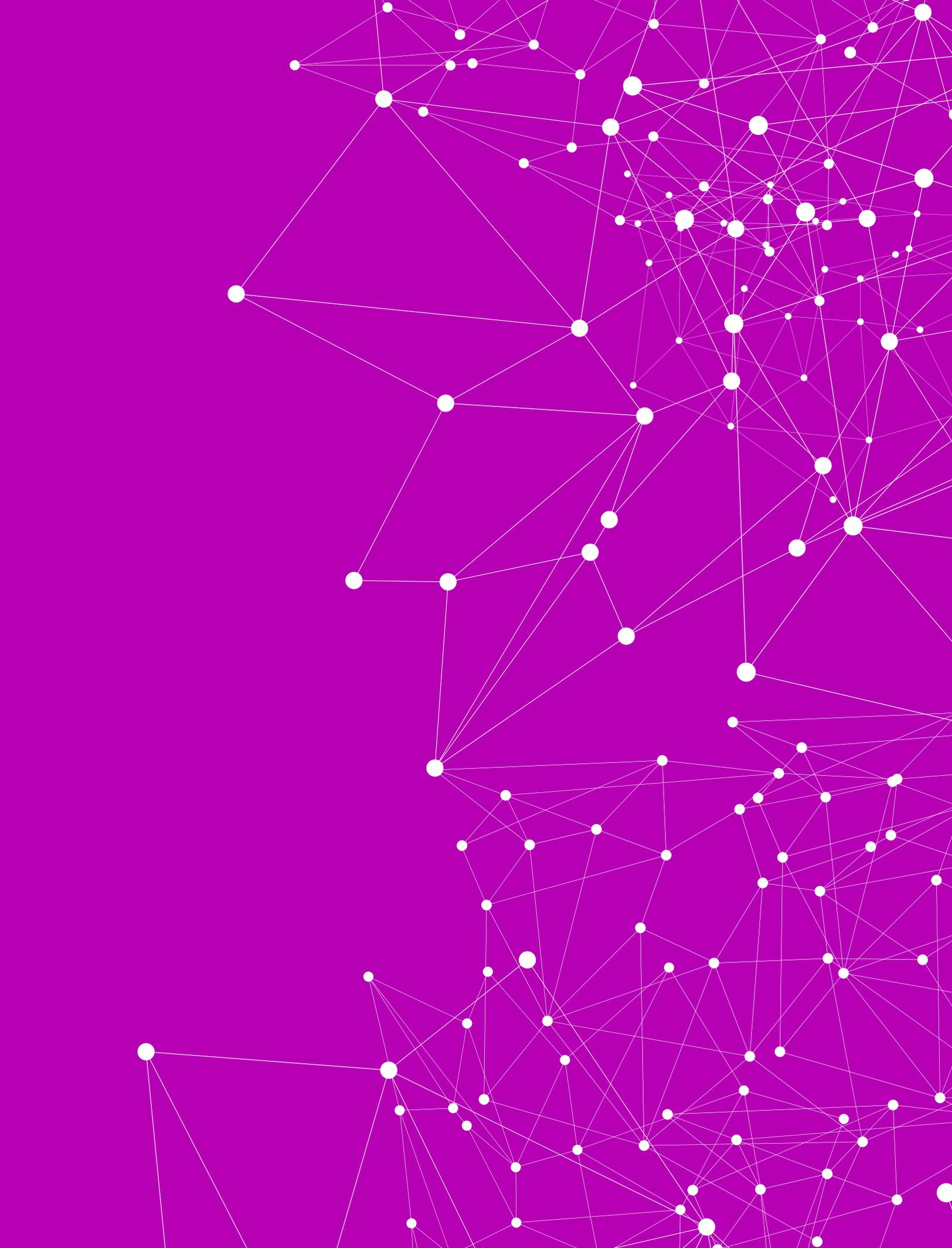
Tabla 1. Áreas de necesidad insatisfecha e investigación futura en hepatitis alcohólica.

<p>A Epidemiología y clínica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios poblacionales sobre prevalencia de HA en la población general. • Estudios sobre la predisposición a HA en presencia de enfermedades crónicas daño hepático. • Predictores clínicos de HA entre alcohólicos crónicos, incluido el patrón de bebiendo. • Estudios de asociación de genoma completo para determinantes genéticos de ha en alcohólicos crónicos. • Estudios prospectivos para determinar la historia natural de la HA y la respuesta a abstinencia.
<p>B Diagnóstico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios prospectivos sobre el papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de HA. • Estudios prospectivos más amplios sobre sistemas de puntuación histológica para pronóstico de pacientes con HA. • Biomarcadores precisos, simples y no invasivos para el diagnóstico y en la predicción de la gravedad.
<p>C Terapias farmacológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor modelo experimental de ha que imita estrechamente a HA en un fenotipo humano. • Estudios aleatorizados sobre los beneficios de la pentoxifilina en pacientes con ha insuficiencia renal. • Dianas y terapias farmacológicas más seguras y eficaces para la HA. • Medicamentos para mejorar el resultado a largo plazo con mejoría de la fibrosis como punto final. • Estudios colaborativos con el servicio de adicciones con resultado a largo plazo como punto final. • Modelos fiables y precisos que predicen la reincidencia. • Estudios aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de los fármacos para mantener la abstinencia. • Estudios aleatorizados para tratar la hepatitis c con antivirales de acción directa en pacientes con HA y hepatitis c. • Biomarcadores no invasivos simples y precisos para predecir la respuesta al tratamiento.
<p>D Trasplante de hígado (TH)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Datos prospectivos multicéntricos más amplios sobre TH en HA. • Protocolo uniforme para la selección de pacientes y el régimen de inmunosupresión después del TH.

Referencias

1. Center for Substance Abuse Treatment. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. Treatment Improvement Protocol 49. (HHS Publication No. [SMA] 12-4389) Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2009.
2. Fishman MJ, Mee-Lee D, Shulman GD, Kolodner G, Wilford BB, eds. ASAM Patient Placement Criteria: Supplement on Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorders. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
3. Berglund M, Andreasson S, Franck J, Fridell M, Hakanson I, Johansson B-A *et al.* Treatment of alcohol and drug abuse-an evidence-based review. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2001: 850.
4. Allen JP, Wurst FM, Thon N, *et al.* Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2013; 19(4): 369-76.
5. Spahr L, Giostra E, Frossard JL, Bresson-Hadni S, Rubbia-Brandt L, Hadengue A. (2004). Soluble TNF-R1, but not tumor necrosis factor alpha, predicts the 3-month mortality in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 41: 229-234.
6. Richardet JP, Dehoux M, Mal F. (1993). Influence of corticosteroids (CS) on plasma cytokines concentration in patients with severe alcoholic hepatitis (HA): results of a randomized study. *Hepatology* 18: S75.
7. Kendrick SF, Henderson E, Palmer J, Jones DE, Day CP. (2010). Theophylline improves steroid sensitivity in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 52: 126-131.
8. Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK. (2016). Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 36: 721-728.
9. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, Dharancy S, Texier F, Hollebecque A, Serfaty L, Boleslawski E, Deltenre P, Canva V, Pruvot FR, Mathurin P. (2007). The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 45: 1348-1354.
10. Singal AK, Sagi S, Kuo YF, Weinman S. (2011b). Impact of hepatitis C virus infection on the course and outcome of patients with acute alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23: 204-209.

11. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. (2000). Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119: 1637-1648.
12. Paladugu H, Sawant P, Dalvi L, Kudalkar J. (2006). Role of pentoxifylline in treatment of severe acute alcoholic hepatitis-a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 21: A459.
13. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS, Soni RK. (2012). Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci* 57: 1664-1671.
14. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T, Deltenre P, Canva V, Plane C, Mathurin P. (2008). Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 48: 465-470.
15. Forrest E, Mellor J, Stanton L, Bowers M, Ryder P, Austin A, Day C, Gleeson D, O'Grady J, Mason S, McCune A, Patch D, Richardson P, Roderick P, Ryder S, Wright M, Thursz M. (2013). Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 14: 262.
16. Higuera-de la Tijera MF, Gutiérrez-Reyes G, Pérez Hernández JL, *et al.* Treatment with metadoxina and impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol* 2012; 11: 802-3.
17. Higuera-de la Tijera MF, Servín-Caamaño AI, Pérez Hernández JL, *et al.* Metadoxine added to steroid therapy improves six-month survival in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl. 1): S218.
18. McClain CJ, Cohen DA. (1989). Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 9: 349-351.
19. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, Boardman L, Gores GJ, Harmsen WS, McClain CJ, Kamath PS, Shah VH. (2008). A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 135: 1953-1960.
20. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N, Sharma R. (2014). Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 109: 1417-1423.



Hepatopatía por alcohol y trasplante hepático

Laura Esthela Cisneros Garza



El trasplante hepático (TOH) secundario a enfermedad hepática por trastornos del consumo de alcohol es una de las principales indicaciones de trasplante, tanto en Estados Unidos (EE.UU.) como en Europa y Latinoamérica (LA).

El consumo de alcohol en Latinoamérica es un problema de salud importante, ya que > 50% de la población mayor de 15 años han consumido alcohol en el último año, más del 50% de la población entre 15 a 19 años han consumido alcohol en el último mes y otro grupo vulnerable es la población indígena que representa el 14% de la población de LA. La mayor ingesta de alcohol especialmente consumo de vino corresponde a la región sur de LA: Argentina, Uruguay y Chile. Existe en la población de LA una alta prevalencia del polimorfismo homocigoto GG del PNPLA3 lo que se ha asociado a aumento de la susceptibilidad a enfermedad hepática severa relacionada a alcohol. Lo más importante es que países con menos ingresos tienen la mayor mortalidad por cirrosis relacionada a trastornos por consumo de alcohol (1).

El trasplante hepático por trastornos del consumo de alcohol número se ha ido incrementando en las últimas décadas, alrededor de un 20% en EE. UU. de 1988 a 2009 (2) y un 45% de incremento en la lista de espera entre 2004 a 2013 (3). En Europa de los pacientes trasplantados por trastornos por consumo de alcohol hubo un incremento de 8.3% entre el periodo comprendido de 1988-1995 y 1996-2000 (4).

Es la opción terapéutica más efectiva para pacientes en estadios avanzados de enfermedad hepática con una sobrevida del paciente y del injerto alrededor de 80 a 85% a 1 año, similar a la sobrevida de otras etiologías de TOH (5).

Para determinar ¿cuál es el momento óptimo de envío a la unidad de trasplantes para su estudio?: esto es cuando inicie la descompensación de la hepatopatía crónica: con la presencia de ascitis, encefalopatía, ictericia, hemorragia variceal, peritonitis bacteriana primaria, diagnóstico de hepatocarcinoma o MELD-Na mayor a 21 (6).

A los pacientes con trastornos por consumo de alcohol se les pide un periodo mínimo de abstinencia de seis meses, antes de la evaluación de paciente para trasplante hepático, ya que durante el mismo existen pacientes que logran recuperación de su enfermedad hepática sin la necesidad de trasplante (7, 8). Aunque la mayor parte de los centros de trasplante alrededor del mundo solicitan este periodo de 6 meses, existe evidencia limitada que documente la validez de este criterio solo, en predecir recaída del consumo de alcohol. Ninguna guía de práctica clínica americana o europea la agregan como una recomendación formal.

Se encuentra entre las tres indicaciones más frecuentes de trasplante en EE. UU y Europa, sin embargo, sigue siendo la indicación más controversial con relación a la reacción del público. El público en general y el personal médico continúan cuestionando el grado de prioridad que los programas deben darle a los pacientes con trastornos por consumo de alcohol, ya que se considera una enfermedad autoinfligida. Durante el último congreso de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) 2020 se presentó un trabajo de la Universidad Rush de Chicago IL, en el cual se les realizó un cuestionario, a 184 residentes, *fellows* y médicos adscritos respondiendo que un paciente que no ha dejado de ingerir bebidas alcohólicas no tiene el mismo derecho a obtener un órgano para trasplante ($p < 0.22$) y los que han dejado de beber si lo tienen ($p < 1$) asimismo con los obesos que no se comprometen a bajar de peso y los que si se comprometen. La mayor parte de ellos consideran que tendrían una supervivencia a cinco años de 60% y menos de 20% de recurrencia de la enfermedad. Lo cual demuestra sesgos y falta de conocimiento de la población médica adscrita y de los médicos en entrenamiento de los derechos de trasplante de estas dos condiciones médicas, sugiriendo programas educacionales a trabajadores de salud (9).

Es imperativo el abordaje multidisciplinario cuando realicemos la evaluación para trasplante hepático en un paciente con trastornos por consumo de alcohol. Ya que el abuso de alcohol y la dependencia se pueden asociar a trastornos de personalidad, depresión, ansiedad, abuso de múltiples sustancias y otros desórdenes psiquiátricos, por lo que se requiere una evaluación psiquiátrica completa, para establecer un diagnóstico psiquiátrico y un plan de tratamiento adecuado que incluye apoyo con terapia pre y postrasplante (10, 11).

Debemos descartar comorbilidades, ya que, aunque las indicaciones y contraindicaciones son las mismas que para otras cirrosis de otras etiologías hay una alta prevalencia de cambios multisistémicos relacionados al alcohol.

Neurológicas

Desde el punto de vista neurológico el consumo crónico de alcohol puede desarrollar:

- a. **Atrofia cerebral y demencia:** déficit de atención, concentración, aprendizaje, razonamiento abstracto y habilidades motoras; la encefalopatía de Wernicke síndrome caracterizado por ataxia, oftalmoplejía y confusión, asociado a nistagmus, neuropatía periférica, hipotensión, pérdida de la memoria a corto plazo y labilidad emocional. El síndrome de Wernicke-Korsakoff puede desarrollarse después de encefalopatía de Wernicke con amnesia anterógrada y retrógrada y confabulación, secundaria a la deficiencia de tiamina crónica.
- b. **Neuropatía periférica:** parestesias, entumecimiento, debilidad y dolor crónico.
- c. **Otras:** cefalea, síncope, alteraciones en el olfato, trastornos del sueño y vértigo.

Cardiovasculares

Desde el punto de vista cardiovascular: la complicación más común es la:

- a. **Cardiomiopatía,** causal del 45% de las cardiomiopatías de origen no isquémicas en occidente. El consumo excesivo de alcohol se asocia a
- b. **Hipertensión y arritmias supraventriculares:** especialmente fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

Gastrointestinales

- a. Inflamación de la mucosa gástrica, alteraciones de la motilidad intestinal, disfunción del esfínter, aumento de la secreción de ácido daño de la mucosa gástrica e intestinal, causados por toxicidad directa o por sobrecrecimiento bacteriano o por daño de la respuesta inmune.
- b. Desarrollo de várices esofágicas y gastropatía congestiva secundarias a hipertensión portal y hemorragia de tubo digestivo secundario.
- c. La pancreatitis es cuatro veces más frecuente que en

la población general. Y la pancreatitis crónica se desarrolla en alrededor del 10% de los pacientes con una ingesta aproximada de 80 gr diarios por un periodo de más de 5 años.

Hematológicas

- a. Anemia de origen multifactorial, por deficiencia de hierro, por pérdidas sanguíneas, por deficiencia de folatos causando una anemia megaloblástica, por toxicidad directa del alcohol sobre médula ósea. Además de que el alcohol puede suprimir la producción de megacariocitos. Así como el hiperesplenismo secundario a hipertensión portal que se presenta en la cirrosis que produce pancitopenia, o sea: anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Enfermedades malignas

- a. El antecedente de ingesta de alcohol se asocia al riesgo de desarrollar enfermedades malignas hasta 3 veces más post-toh, especialmente cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de mama y próstata, páncreas, cérvix, pulmón y colon.

Enfermedades infecciosas

El consumo de alcohol puede modular las células del sistema inmune como monocitos, macrófagos y células dendríticas, así como aumento de la permeabilidad intestinal a endotoxinas, que puede revertirse posterior a 14 días de abstinencia. Además de asociarse a aumento de la frecuencia o severidad de las infecciones como tuberculosis, meningitis y otras.

Enfermedades psiquiátricas

Ansiedad, alteraciones del estado de ánimo, se encuentran en la tercera parte de los pacientes con consumo de alcohol, trastornos de conducta que pueden conducir a violencia doméstica, accidentes por vehículos de motor y quemaduras.

Trastorno nutricional

Desnutrición ocurre en 20-90% de los casos, pérdida de la grasa y la masa muscular, esta última condición clínica conocida como sarcopenia que se ha asociado con mal pronóstico postrasplante, esto se mide con un TAC o resonancia a nivel de la cuarta vértebra lumbar que nos refleja la masa muscular del cuerpo entero (12).

En el estudio pretrasplante se deberá revisar la función pancreática, la función renal, el estado nutricional, así como descartar neuropatía central y periférica, miopatía y cardiomiopatía. La Asociación Americana para el Estudio del Hígado ha propuesto un modelo predictivo de cuatro variables pretrasplante que pueden identificar pacientes con muy bajo riesgo de uso de alcohol postrasplante, pero aún requiere validación, score de SALT las variables son:

1. Ingesta de más de 10 bebidas al día como presentación inicial (4 puntos).
2. Múltiples intentos de rehabilitación (4 puntos).
3. Problemas legales relacionados al alcohol (2 puntos).
4. Uso previo de sustancias ilícitas (1 punto).

Un puntaje menor de 5 tiene un valor predictivo negativo de 95% (95% CI:89-98%) de reiniciar el uso de alcohol postrasplante, o sea pocas probabilidades de reincidir en el consumo de alcohol (13).

Existen tres factores significativos, aunque no tiene poder absoluto en cuanto a recaída son: la duración de la sobriedad previo al trasplante hepático, pobre soporte familiar e historia familiar de alcoholismo. Durante la evaluación psiquiátrica se deberá realizar lo siguiente:

- a. Evaluación pretrasplante psicosocial: score pronóstico.
- b. Escala pronóstica de alcoholismo de Michigan.
- c. Recaída de alto riesgo de alcoholismo.
- d. Evaluación de riesgo de recaída de alcohol.
- e. Escala de Trasplante Integrada Psicosocial de Stanford (14, 15, 16), indicadores de integración social, hogar estable, trabajo, conciencia de enfermedad.

Recientemente se presentó en el congreso de la AASLD un trabajo comparando la escala SALT con la escala de la Universidad de Stanford (SIPAT). Mostrando que la escala de la universidad de Stanford es más sensible a detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída que son pacientes más jóvenes entre 51 a 56 años ($p < 0.001$) y es-

tos habían tenido en mayor frecuencia hepatitis alcohólica (35% vs 15%) ($p < 0.001$) (17). Los pacientes deberán someterse al test AUDIT de las siglas (Alcohol Use Disorder Identification Test) y a la versión simplificada AUDIT-C, la cual es una herramienta útil y fácil de usar para identificar pacientes con ingesta excesiva de alcohol durante la consulta (18).

Durante el período de espera en la lista de trasplante y postrasplante deberán realizarse pruebas de laboratorio para evaluar abstinencia: uso de biomarcadores séricos, cabello y orina EtG y PEth nos muestran si el 20-25% de los trasplantados regresan a la bebida en los siguientes 5 años (19, 20, 21, 22, 23). Existen varios patrones de recidiva del consumo de alcohol, por ejemplo: recaída temprana postrasplante seguida por restauración de la sobriedad, recaída temprana que persiste, y recaída después de muchos meses de sobriedad después del trasplante hepático (24).

En cuanto al trasplante hepático en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave que no responde a terapéutica convencional con corticosteroides, sabiendo que la hepatitis alcohólica tiene muy mal pronóstico con una mortalidad arriba de un 70% a 6 meses. Un estudio prospectivo en Francia y Bélgica demostró que el trasplante hepático temprano antes de cumplirse el periodo de abstinencia de 6 meses puede realizarse en pacientes como terapia de rescate en falla hepática secundaria a hepatitis alcohólica, logrando una sobrevida a 6 meses comparando con los controles históricos de (77% \pm 8% vs 23% \pm 8% $P < 0.001$) con bajo impacto en los órganos disponibles y con bajo porcentaje de recaída (25). Lo mismo se ha demostrado en un estudio retrospectivo americano a quienes se les llevó a cabo trasplante hepático antes de cumplir el período de abstinencia de 6 meses; con sobrevida de 94% a 1 año y 84% a tres años, con uso de alcohol de 10% a 1 año y 17% a 3 años (26), pudiendo usar en esos casos órganos obtenidos por donante vivo.

Durante la última reunión del AASLD se presentó el único estudio prospectivo que existe de la corte francesa-belga, encontrando que el riesgo de recaída es de 33.8% en pacientes con trasplante temprano por hepatitis alcohólica aguda grave (HAAG) contra 24.7% en pacientes trasplantados con cirrosis por alcohol. Con un margen de un 10% se concluye que no hay inferioridad. El trasplante hepático temprano induce una mejoría de la sobrevida en los pacientes con HAAG que no responden a terapia médica convencional (27). Pudiendo usar en esos casos órganos obtenidos por donante vivo.

Existe un metanálisis realizado por la Universidad de Alabama, entre 12 estudios: 1863 pacientes (516) con HAAG, encontrándose OR de sobrevida fue de 84.3% a 6

meses, 88.5% a 1 año y 82.9% a 5 años después del trasplante hepático. La recidiva de ingesta de alcohol fue de 21%. Comparado con el grupo de pacientes no sometidos a trasplante, se demostró que en el TOH de pacientes con HAAG se logró mejoría de la sobrevida a 6 meses en 16 veces, y 18 veces a 2 años. Comparado con los pacientes trasplantados que cumplieron los 6 meses de abstinencia la sobrevida a 6 meses, 1 año y 5 años fue similar. La recidiva de ingesta de alcohol importante fue similar en el grupo de trasplante temprano por HAAG y en el grupo de pacientes cirróticos con abstinencia de 6 meses previo al trasplante hepático (28).

La sobrevida de un paciente que recibe un órgano por trastornos con el uso de alcohol se ha incrementado en un 80 a 85% a un año. Deberá balancearse el periodo de 6 meses de abstinencia vs el riesgo de muerte por la severidad del daño hepático. Estudios que han tratado de ver sobrevida a largo plazo y factores de recaída después del trasplante en enfermedad hepática por alcohol, tenemos que Suecia han investigado a 159 pacientes trasplantados de manera consecutiva de 2003 a 2016 total 159 pacientes observando una sobrevida a 10 años de 75 y 69% en el grupo relacionado a alcohol y de 65 a 63% en el grupo control $p = 0.06$ y $.36$) El riesgo de recurrencia a 10 años fue de un 37%, pero la sobrevida a 14 años no tuvo diferencia significativa con la sobrevida de los trasplantados por otras etiologías. Encontrando que el tiempo de abstinencia pretrasplante y el tener familia (niños) son factores protectores de mortalidad y de pérdida del injerto (29, 30). Lo mismo se reporta un metanálisis de 92 estudios con más de 8000 pacientes observa que la presencia de comorbilidades psiquiátricas representa el mayor factor de recaída. El monitoreo de las comorbilidades psiquiátricas y el periodo de abstinencia pretrasplante mayor a 6 meses pueden disminuir la recaída después del TOH (31, 32, 33).

Conclusión

El TOH por trastornos de consumo de alcohol es una realidad en México, debe enfatizarse la necesidad de una evaluación multisistémica y un manejo multidisciplinario, especialmente el soporte y seguimiento pre y postrasplante del psiquiatra, trabajadora social y especialistas en dependencia. El tener un buen soporte familiar, hijos, residencia permanente y la capacidad de trabajar y continuar en programas de rehabilitación son factores que nos hablan de bajo riesgo de recurrencia.

Referencias

1. Arab JP, Bataller R, Roblero JP. Are we taking care of Alcohol-related liver disease in Latin America? *Clin Liv Dis* 2020; 16(3): 91-95.
2. Lucey MR. Liver Transplantation in patients with alcoholic liver disease. *LiverTranspl* 2011; 17: 751-59.
3. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-55.
4. Burra P, Senzolo M, Adam R, *et al.* Liver Trasplantation for alcohol liver disease in Europe: A study from the ELTR (European Liver Trasplant Registry). *Am J Trasplant* 2010; 10: 138-48.
5. Adam R, Mc Masater P, O'Gardy JG, *et al.* Evolution of liver transplantation in Europe. Report of the European Liver Trasplant Registry. *Liver Traspl* 2003; 9: 1231-43.
6. Nagai S, Chau LC, Schilke RE, *et al.* Effects of allocating livers for transplantation based on Model for End Stage for Liver Disease- Sodium scores on patient outcomes. *Gastroenterology* 2018; 155: 1451-62.
7. Lucey MMP, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69.
8. Everhart JF, Beresford TP, Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation program in the United states. *Liver Trasplant Surg* 1997; 3: 220-26.
9. Van J, Reau N. Bias and Misconceptions in Liver Transplantation for Alcohol and Obesity Related Liver Disease AASLD 2020. Rush University Medical Center Chicago, IL *Hepatology* 2020; 72(1): 791A (poster 1319).
10. Rodriguez JR, Hanto DW, Curry MP. The Alcohol Relapse Risk Assesament: A scoring system to predict the risk of relapse to any alcohol use after liver trasplant. *Prog Trasplant* 2013; 23: 310-18.
11. Lieber SR, Baldelli L, Kim H. *et al.* Survivorship after Liver Trasplantation- what motivates Liver Trasplant recipients to survive and predicts resilience, coping and post-traumatic growth. AASLD 2020. UNC School of Medicine Chapter Hill, North Caroline (poster 1411).
12. Marroni CA, Fleck A de M, Alves FA, *et al.* Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol* 2018; 24(26): 2785-2805.

13. Lee BP, Chen PH, Haugen C, *et al.* Three-year results of a pilot program in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Surg* 2017; 265: 20-29 (SALT).
14. Maldonado JRR, Dubois HC, David EF, *et al.* The Stanford integrated Psychosocial Assessment for Trasplantation (SIPAT), a new tool for the psychosocial evaluation of pre-transplant candidates. *Psychosomatics* 2012; 53: 123-32.
15. Beresford TP, Turcotte JG, Meerton R, *et al.* A rational approach to liver transplantation for the alcoholic. *Psychosomatics* 1990; 31: 241-54.
16. De Gottardi A, Saphr L, Gelez P, *et al.* A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1183-88.
17. Singh J, Scaglione S, Joyce C, *et al.* Stanford integrated Psychosocial Assessment for Trasplant (SIPAT) outperforms SALT in predicting Alcohol Relapse in patients with alcoholic Liver disease (ALD) undergoing evaluation for liver transplant (LT). AASLD 2020. *Hepatology* 2020; 72(1): 192 A (poster 286).
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol related liver disease. *J Hepatol* 2018; 59: 154-81.
19. Andersen-Streichert H, Beres Y, Weinmann W, *et al.* Improved detection of alcohol consumption using a novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transpl Int* 2017; 30: 611-20.
20. Stauffer K, Andresen H, Vettorazzi E, *et al.* Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre-and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology* 2011; 54: 1640-49.
21. Crabb DW, Im GI, Szabo G, *et al.* Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 71(1): 303-33.
22. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, *et al.* Recurrent alcoholic cirrhosis in sever alcoholic relapse after liver transplantation: a frequent and serious complication. *Am j Gastroenterol* 2015; 110: 1160-66.

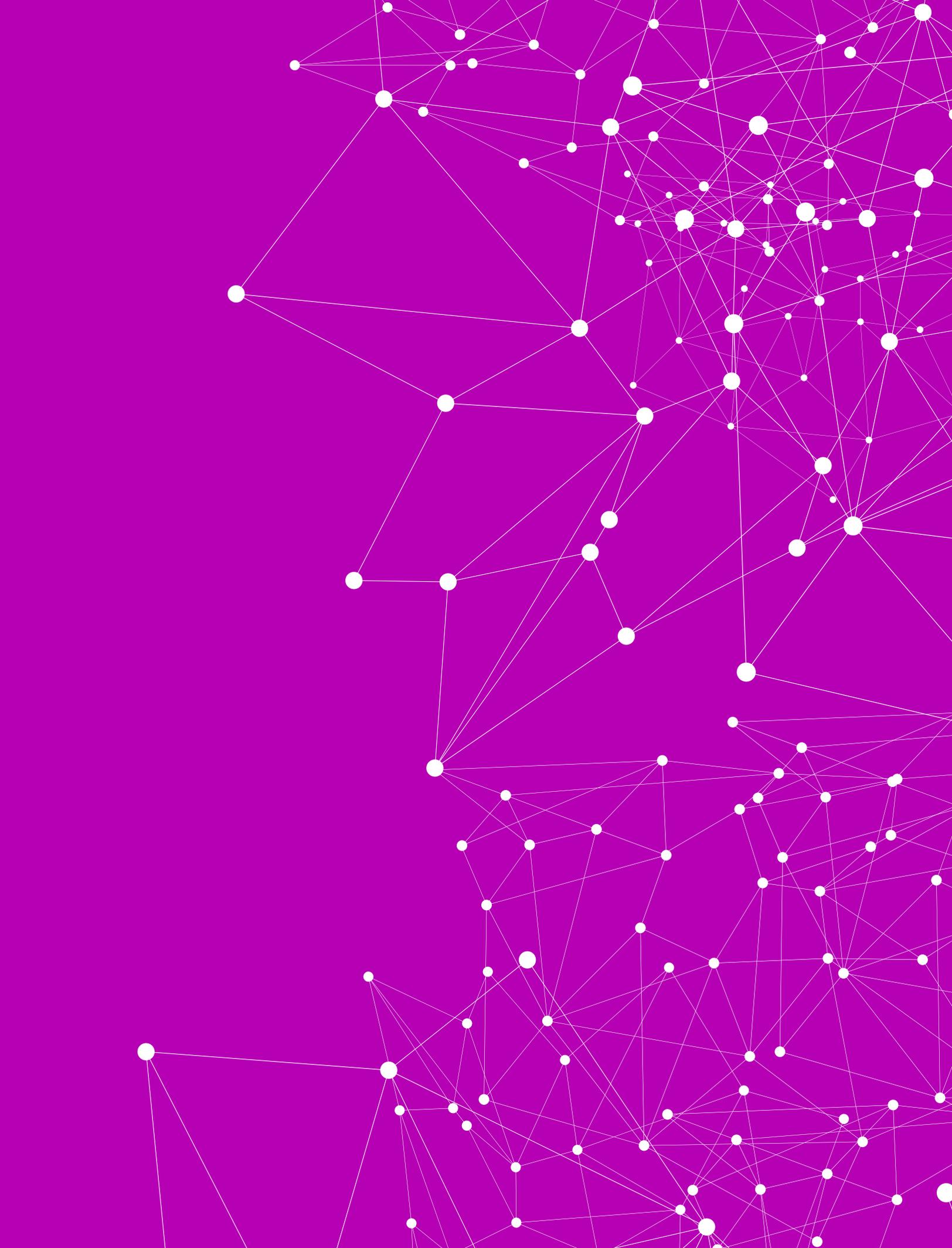
23. Fleming MF, Smith MJ, Oslakovic E, *et al.* Phosphatidylethanol (PEth) detects moderate to heavy alcohol use in liver transplant recipients. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 857-62.
24. Piano S, Marchioto L, Gola E, *et al.* Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: the best combination of the tools available. *Liver Transpl* 2014; 20: 815-22.
25. Di Martini, Dew MA, Day N, *et al.* trajectories of alcohol consumption following Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2305-12.
26. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, *et al.* Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States- a single center experience. *Am J Transplant* 2016; 16: 841-49.
27. Louvet A, Labreuche J, Moreno Ch, *et al.* Early liver transplant for severe alcoholic hepatitis not responding to medical treatment: Results of the French-Belgian prospective Study. *Hepatology* 2020; 72(91): 4A.
28. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, *et al.* Predicting low risk for sustained alcohol use after early liver transplant for acute alcoholic hepatitis: the sustained alcohol uses post-liver transplant score. *Hepatology* 2019; 69: 1477-87.
29. Lee BP, Chen PH, Haugen C, *et al.* Three -year results of a pilot program in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Surg* 2017; 265: 20-29.
30. Shipley L, Devabhakutin D, Arab JP, *et al.* Early liver transplantation for severe alcohol associated hepatitis: a meta-analysis. *Hepatology* 2020; 72(1): 160A.
31. Lindenberg Ch, Castedal M, Schilt A, *et al.* Long-term survival and predictors of relapse and survival after liver transplantation for alcoholic liver disease, *Scan J Gastroenterol* 2018; 53(12): 1553-61.
32. Chuncharunee L, Yamasiki N, Thakkinstain A, *et al.* Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019; 19: 150-67.
33. Mathurin P, Lucey MR, *et al.* Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease: current status and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 507-14.

Módulo 



Hepatitis virales





Prevalencia y factores de riesgo de hepatitis B y C en México

Daniel Erasmo Meléndez Mena, Cynthia Lizbeth Carranza Aguilera



Virus hepatitis B

El virus de hepatitis B (VHB) es un virus DNA envuelto de la familia *Hepadnaviridae*, cuya vía de transmisión es hematogena, sexual o perinatal. Puede ocasionar una infección subclínica y hasta hepatopatía crónica, con sus respectivas complicaciones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, a escala mundial, ha habido 240 millones de personas con infección crónica por VHB con más de 700 mil muertes derivadas de la misma. En México se ha llevado a cabo estudios de prevalencia epidemiológica en diferentes grupos poblacionales con el fin de reconocer a las poblaciones de riesgo para su transmisión y poder ser partícipes en su prevención y/o tratamiento (1).

Prevalencia de VHB en México

Alrededor de 1.7 millones de personas han tenido contacto con el VHB y 107 mil son portadoras crónicas. Se considera que México es una región de baja prevalencia, ya que menos de 2% de la población general presenta antígenos de superficie (lo que se traduce en infección activa), tendencia que se ha mantenido desde el año 2000. De acuerdo con un estudio epidemiológico en bancos de sangre que se realizó en 6 países de Latinoamérica, la seroprevalencia del anticuerpo contra el antígeno central (anti-HBc) y la mayor seroprevalencia se encontró en República Dominicana con 21.4%, las mas bajas son para México con 1.4% antes de Chile con 0.6% (2).

Datos del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), indican que la tasa de prevalencia varía de 0.3-1.4% y las regiones con más endemia son el Centro y poblaciones indígenas (3).

En estudios poblacionales más recientes, Rojo Medina y cols. estudiaron en un periodo de 13 años la seroprevalencia para VHB y VHC en donantes de sangre en los bancos registrados de la Secretaría de Salud de acuerdo con los datos obtenidos del Centro Nacional de Transfusión Sanguínea. Se analizó a 19 096 294 donantes con una seroprevalencia de 0.24% (45 869 casos), lo interesante de este estudio es que la seroprevalencia disminuyó a lo largo de los 13 años, con una reducción de la prevalencia de 68.9%. Los estados con mayor seropositividad son los que aparecen en la Tabla 1 (4).

Un estudio realizado por Sosa Jurado y cols. en el año 2016, cuyo objetivo fue determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra proteína core (anti-HBc) –que significa infección activa, pasada u oculta– y antígenos de superficie (HBsAg) –que significa infección por VHB–, en donantes de sangre en la ciudad de Puebla durante un periodo de seis años, se incluyó a 120 552 donantes.

La prevalencia para anti-HBc fue de 1.19% (1437), y para HBsAg fue de 0.066% (82). Al analizar el VHB DNA en los pacientes con positividad para el anticuerpo y negatividad del antígeno en búsqueda de infección oculta, se encontró en 17.3% (27) de los casos, si bien los resultados

de estudios previamente publicados la positividad para HBsAg y anti-HBc fue menor (5).

En el informe epidemiológico anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis virales en México (2019), consta que durante los últimos diez años (2010-2019) se presentaron en promedio 737 casos anuales con una tendencia a la baja desde 2009 a 2017 (0.7-0.5%); sin embargo, en 2019 se observó un alza en la incidencia de 0.6%. Los estados con mayor número de casos son Sinaloa y Tamaulipas, lo cual se correlaciona con estudios epidemiológicos previos.

Para el año 2020, la incidencia actual reportada es de 0.2, de acuerdo con el sitio donde se realiza el diagnóstico; 55% de los reportes proviene del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y 34.9% de la Secretaría de Salud (SSA). El género masculino tiene predominio (70%) y el grupo etario con más alta incidencia tiene entre 25 y 44 años, seguido por el de 45-69 años.

Respecto a la infección oculta existen pocos estudios epidemiológicos en México. En 2020, David Fernández y cols. publicaron los resultados de su trabajo, cuyo objetivo fue determinar su frecuencia en pacientes trasplantados renales en los estados de Jalisco, Michoacán, Nayarit y Colima. Encontraron una incidencia de 2.7%. Cabe mencionar que previo al trasplante, la serología HBsAg fue negativa para los donantes y los receptores (6).

Factores de riesgo para transmisión VHB

Como se mencionó, la transmisión puede ser por vías hematogena, sexual y perinatal. En zonas de baja prevalencia, como en México, la sexual es la más común, seguida de la parenteral; en zonas de alta prevalencia, es la perinatal.

En México, la población en riesgo para contraer infección por VHB es la de los trabajadores de la salud, trabajadores sexuales, así como usuarios de drogas IV, lo cual guarda relación con la ruta de transmisión. Se debe reconocer que otros factores, tales como la realización de tatuajes o perforaciones, el compartir rastrillos o cepillos dentales, también pueden generar riesgos para contraer el virus, si alguna persona infectada tuvo contacto previo con los implementos. Hoy en día, la probabilidad de transmisión por transfusiones sanguíneas es baja debido a las campañas de *screening* serológico instrumentadas en México, así como a las de vacunación que se llevan a cabo desde 1999 (7).

Tabla 1. Prevalencia por estados de VHB.

Estado	Prevalencia
Sinaloa	0.39%
Tabasco	0.27%
Nayarit	0.24%
Campeche	0.19%
Chiapas	0.19%
Ciudad de México	0.19%
Puebla	0.18%
Veracruz	0.18%

En 2019, Griselda Escobedo y cols. realizaron un estudio en una cohorte mexicana que incluía pacientes desde recién nacidos hasta los 15 años, para determinar los factores de riesgo asociados a la transmisión de VHB de padres a hijos. El grupo etario que resultó con mayor porcentaje de seroprevalencia fue el de 7-11 años, y los factores de riesgo relacionados con la vía de transmisión del virus por parte de los padres incluyeron la promiscuidad, el uso de drogas intravenosas y la acupuntura. Al comparar estos resultados con los datos de controles se determinó que el factor protector más importante para no adquirir infección por VHB es la vacunación (8).

Virus hepatitis c

El virus de hepatitis C (VHC) es un virus RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, con un alto grado de diversidad genética; actualmente se conocen siete genotipos, con subtipos relacionados con su secuencia de nucleótidos. La transmisión es horizontal vía parenteral, o vertical vía perinatal (9).

A escala mundial, datos de la OMS estiman que la prevalencia virológica (RNA VHC) es de alrededor de 71 millones de personas infectadas. De las cuales, aproximadamente 400 000 fallecieron debido a sus complicaciones. El objetivo de dicha organización es disminuir la incidencia y la mortalidad en 65% y 90%, respectivamente, para el año 2030 (10).

A escala global, algunas regiones presentan mayor prevalencia de VHC, como Egipto, Mongolia y Uzbekistán con 5%, siendo el genotipo 1 el más prevalente (46.2%) a nivel mundial; sin embargo, esto cambia de una región geográfica a otra (11).

Prevalencia de VHC en México

Los datos de la Ensanut 2012 en México indican que la seroprevalencia de VHC en el país se estimó en 0.27%, equivalente a 161 000 personas, de las que 0.45% fue de hombres y 0.10% de mujeres. Los genotipos más comunes encontrados son 1 (67%), 2 (21%) y 3 (7%) (12).

Al revisar los resultados publicados por Rojo Medina y cols. se observó una seroprevalencia de 0.63% (118 555 casos). Los estados con mayor seropositividad se registraron en la Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia por estados de VHC.

Estado	Prevalencia
Baja California	0.82%
Tamaulipas	0.82%
Durango	0.79%
Colima	0.78%
Hidalgo	0.74%
Nayarit	0.74%
Puebla	0.68%
Chiapas / Coahuila	0.67%

En el *Informe Epidemiológico Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis virales en México*, de 2019, se reporta que durante los últimos diez años (2010-2019) se presentaron en promedio 2 182 casos anuales con una tendencia a la baja entre los años 2012 a 2018 (2-1.5%); si bien, en 2019 se presentó un alza en la incidencia de casos (2,378 = 1.8%). Entre los estados con más alta incidencia están Baja California y Tamaulipas, lo que se correlaciona con estudios epidemiológicos previos.

De acuerdo con el sitio donde se realizó el diagnóstico, 46% corresponde al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y 39% a la Secretaría de Salud (SSA). El género masculino mostró un ligero predominio (62.82%) y el grupo etario con más alta incidencia es el de los 25-44 años, seguido del de los 60-64 años, datos que se correlacionan lo arrojado por el reciente meta-análisis y la revisión sistematizada, actualmente en prensa, de Sedeño V. y cols., de los últimos 11 años de la epidemiología en México (13).

Factores de riesgo para transmisión VHC

La transmisión del VHC puede ser por vías percutánea y no percutánea. En la primera, la transfusión de hemoderivados se consideraba un factor de riesgo antes de 1991 cuando no se realizaba tamizaje viral previo al procedi-

miento; hoy en día, el riesgo es de 1%. Los pacientes en hemodiálisis tienen un riesgo de transmisión de 10-20%, cuando se asocia con el uso compartido de equipo, soluciones intravenosas o jeringas, drogas intravenosas, que es la vía de transmisión más común (60%), sobre todo cuando los instrumentos no se esterilizan y tienen restos de sangre de otra persona. Algunos estudios sostienen que los pacientes que inician estas prácticas, a los seis meses ya tendrán inoculado el VHC (13) (14).

Un estudio poblacional llevado a cabo por Romero y cols. para determinar los factores de riesgo asociados a la infección por VHC en México, reporta que el grupo etario con mayor seroprevalencia fue de los 41-50 años y los factores de riesgo encontrados fueron las transfusiones de hemoderivados, antes de 1993, y la realización de tatuajes en 32% y 27%, respectivamente (15).

Respecto a la transmisión por drogas IV, Silverman y cols. encontraron que la prevalencia de anti-VHC en prisioneros que utilizan drogas fue de 3.3%, en el estudio que emprendieron en cinco planteles. Los datos de este grupo etario se compararon con los datos nacionales, de lo que resultó que principalmente en el grupo de 40 años, con un bajo nivel de escolaridad, entre los pacientes seropositivos, 78% tiene tatuajes y 1% con coinfección de VIH.

Cuarenta por ciento reportó el uso compartido de jeringas antes de su encarcelamiento, en comparación con 19% de los reclusos que dieron negativo en la prueba, lo que se correlaciona con la vía de transmisión y su alto factor de riesgo (16).

En un estudio publicado en 2019 por Omaña y col., cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo para adquirir VHC en una Institución de Salud en el estado de Hidalgo, se encontró que los pacientes con prueba rápida positiva tuvieron los siguientes factores de riesgo: terapia sustitutiva de la función renal, prácticas sexuales de riesgo, cirugías previas a 1992, tatuajes, perforaciones o *piercings* (17).

Respecto a la vía no percutánea perinatal, el riesgo de que el recién nacido se infecte es de 5% y se relaciona con partos vaginales, por lo que en el caso de madres portadoras de VHC se prefiere la cesárea y se recomienda hacer pruebas al recién nacido a los 18 meses, tiempo en el que los anticuerpos circulantes ya no son de la madre (18).

Un estudio publicado en 2018 por Pott y cols. respecto a la transmisión vertical en recién nacidos describe que el momento de mayor riesgo de contagio en madres con VHC es el parto (hasta 60%) y es secundario a la exposi-

ción de la sangre de la madre; si la madre tiene coinfección VHC-VIH, el riesgo de contagio se cuadruplica debido a la mayor carga viral (19).

Por otra parte, la vía sexual no representa una tasa alta de transmisión (1-4% sin el uso de condón en personas con parejas monógamas infectadas por VHC). Terrautl y cols. realizaron un estudio en 500 personas de alrededor de 50 años, con anti-VHC y a sus parejas respectivas, para conocer el riesgo de infección por VHC en parejas heterosexuales monógamas.

Quienes tuvieron relaciones sexuales con protección de barrera fueron 30%, y sólo 0.6% (tres de las 500 parejas) dio positivo para VHC. Este resultado coincide con lo encontrado en estudios previos, por lo que se debe considerar que la transmisión por dicha vía es mínima y que está condicionada a la presencia de lesiones en la mucosa que permitan la entrada viral, además de que se acompañe de otras infecciones virales/bacterianas en esa área (20).

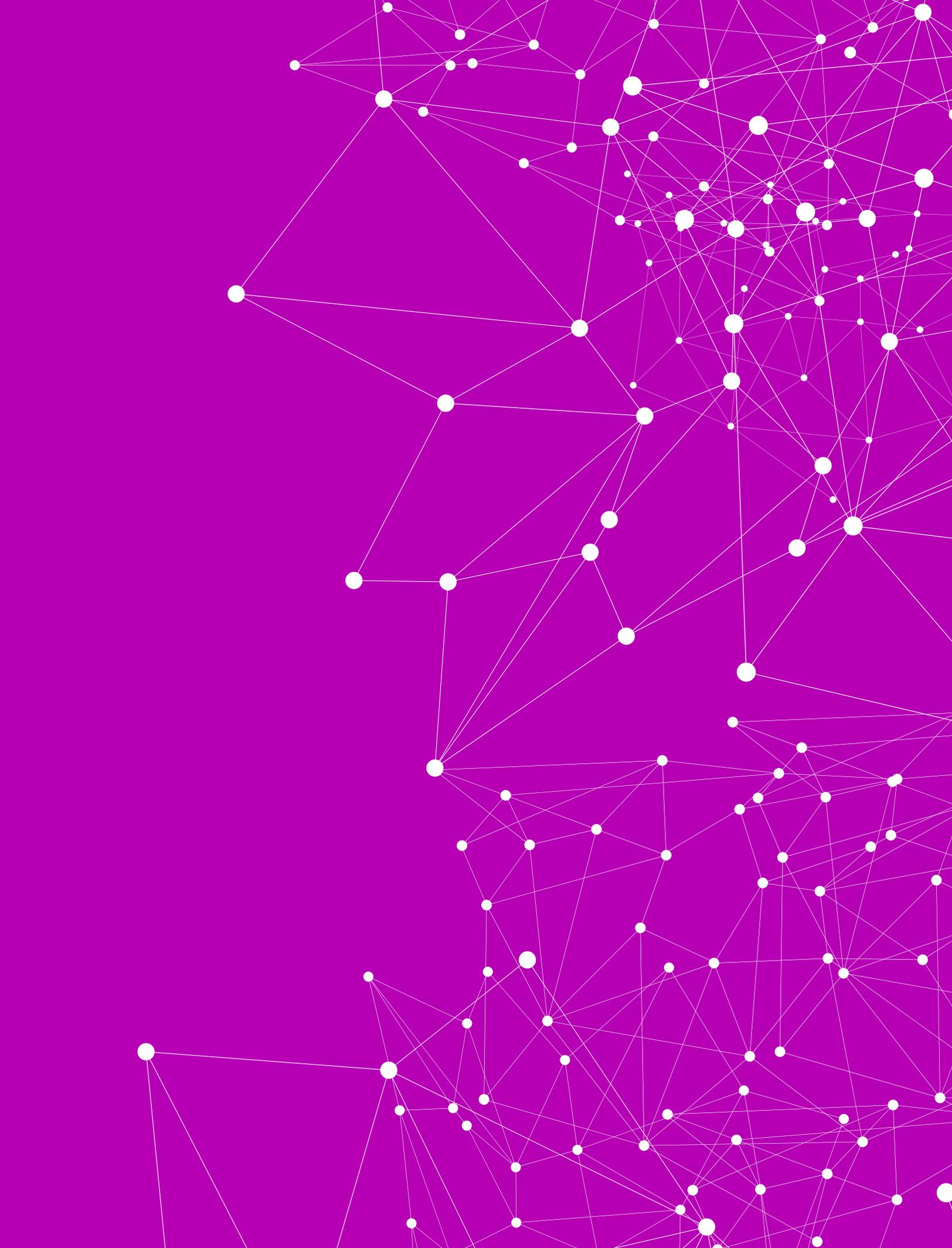
Conclusiones

- El VHB se considera un virus poco prevalente en nuestra población, ya que su prevalencia aproximada es de 0.7%.
- El VHC, al contrario, ha tenido una tendencia al alta de incidencia durante el año 2019, con 1.8%.
- Los estados con mayor número de personas infectadas por VHB son Sinaloa y Tamaulipas; y por el VHC, Baja California y Tamaulipas.
- Las vías que presentan mayores probabilidades de contagio de VHB son la hematogena, la sexual y la perinatal en menor medida; respecto al VHC, la parenteral es la más frecuente, y la sexual es muy improbable.
- Actualmente, si bien en México se aplica la vacuna a los niños menores de un año para prevenir que contraigan el virus, para el VHC no la hay; pero los avances en el tratamiento permiten unas tasas de curación mayores a 95%.
- Conocer los principales factores de riesgo para ambas infecciones nos permite reconocer poblaciones en riesgo para tomar las medidas necesarias para evitar la propagación, realizar *screening* en personas vulnerables o con factores de riesgo en búsqueda intencionada del virus y enviarlas a los servicios correspondientes para su oportuno manejo.

Referencias

1. World Health Organization. (2016). Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis (No. WHO/HIV/2016.06). World Health Organization.
2. López G., García G., Echániz A. *et al.* Hepatitis B seroprevalence in 10-25 years olds in Mexico -the 2012 national health and nutrition survey (ENSA-NUT) results. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; 15: 433-39.
3. Panduro, A., Meléndez, G. Fierro, N. A., *et al.* S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud pública de México* 2011; 53, S37-S45.
4. Rojo M., Bello L. National prevalence of hepatitis C and B viruses in Mexican blood donors, 2000-2012. *Revista Médica del Hospital General de México* 2017; 80(1), 37-44.
5. Sosa J., Rosas M, Guzmán F. *et al.* Prevalence of serologic hepatitis B markers in blood donors from Puebla, Mexico: The association of relatively high levels of anti-Core antibodies with the detection of surface antigen and genomic DNA Hepatitis monthly 2016; 16, 36942.
6. Fernández G. de la Luz, Galván R., Andrade S. *et al.* Occult hepatitis B in kidney transplants recipients and donors from Western Mexico. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 91, 17-21.
7. Franco E., Bagnato B., Marino M. *et al.* Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology* 2012; 4(3), 74.
8. Escobedo M., Panduro A., Celis A. *et al.* Risk factors associated with horizontal transmission of hepatitis B viral infection from parents to children in Mexico. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2019; 13(01), 44-49.
9. Catanese MT., Uryu K., Kopp M. *et al.* Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110(23): 9505-9510.
10. World Health Organization, Global Hepatitis Report, 2017. p. 06. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017>.
11. Gower E., Estes C., Blach S. *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61(1): 45-57.

12. Gutiérrez JP, Sucilla H., Conde CJ, Izazola JA, Romero M., Hernández M. Disminución de la seroprevalencia de hepatitis C en México: resultados de la Ensanut 2012. *Salud Pública Mex* 2016; 58(1): 25-32.
13. Sedeño V, Laguna S, Santos G. *et al.* A comprehensive update of the status of hepatitis C virus (HCV) infection in Mexico -a systematic review and meta-analysis (2008-2019). *Annals of Hepatology*; 2020 pre-proof.
14. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterology Clin North Am* 2015; 44(4): 717-734.
15. Romero S., Ceballos E., Santillan L., *et al.* Risk factors associated with hepatitis C virus infection in an urban population of the State of Mexico. *Archives of virology* 2012; 157(2), 329-332.
16. Silverman O, Serván E., McCoy S. I, *et al.* Hepatitis C antibody prevalence among Mexico City prisoners injecting legal and illegal substances. *Drug and alcohol dependence* 2017; 181, 140-145.
17. Contreras R., García F, García C. Factores de riesgo para adquirir VHC en una institución de salud en Hidalgo. *Revista de Gastroenterología de México* 2019; 84(1), 36-43.
18. Tatyana K. Norah A. Hepatitis C in pregnancy: A unique opportunity to improve the Hepatitis C Cascade of Care. *Hepatol Commun* 2018; 30.3(1):20-28.
19. Pott H, Theodoro M, Senise J, *et al.* Mother-to-child Transmission of Hepatitis C Virus. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (2018); (18) 30132-5.
20. Terrault N, Dodge, J, Murphy, E, *et al.* Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57(3), 881-889.



El tratamiento de la hepatitis B crónica

Alexander P. Conway, Mauricio Lisker-Melman



La importancia de reconocer y tratar al paciente con hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un DNA virus pequeño de únicamente 3.2 kB de longitud. Su molécula de DNA es de doble cadena. El virus se replica dentro de los hepatocitos y su genoma tiene cuatro marcos de lectura nucleotídica que contienen la información para la síntesis de las proteínas virales. Además de las proteínas con acción antigénica, el virus produce una polimerasa viral con acción de transcriptasa reversa. El VHB pertenece a la familia de los *hepadnaviridae*, que como su nombre lo dice, son todos DNA virus.

Se estiman alrededor de 257 millones de personas infectadas por este virus en el mundo. Dada su capacidad de evolucionar a la cronicidad, el VHB genera a largo plazo complicaciones tales como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (CHH), resultando en una mortalidad anual cercana a 1,000,000 de personas (1). El virus puede transmitirse por vía parenteral, sexual y perinatal.

Estas vías de contagio varían según la endemicidad de la enfermedad en diferentes regiones del mundo. El periodo de incubación del VHB varía entre 30 y 120 días, y la fase aguda se caracteriza por escasos síntomas y moderada inflamación hepática que pueden resolverse espontáneamente en un periodo de semanas o meses, o evolucionar hacia la cronicidad. La evolución a la cronicidad tiene una distribución etaria bien definida. Aproximadamente el 90% de los niños (0-5 años) y el 5-10% de los adultos con hepatitis aguda suelen evolucionar a la cronicidad (2, 3) y son precisamente estos pacientes, los que desarrollan estadios clínicos variables que van desde la eliminación espontánea de la infección, al desarrollo de portadores asintomáticos, pacientes inmunotolerantes, y formas inmunoactivas con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo o negativo.

Desgraciadamente en muchos casos, la enfermedad se torna progresiva, desencadenando en la formación de fibrosis hepática avanzada, cirrosis hepática (compensada o descompensada) y CHH.

Por todo lo anterior, se deduce con claridad que debemos evitar a toda costa la adquisición de esta enfermedad, ya sea a través de costumbres que eviten los factores de riesgo o a través de la vacunación específica. Ante la enfermedad crónica, el diagnóstico oportuno y la implementación del tratamiento en fases tempranas, redundará en beneficios para el paciente en el mediano y largo plazo.

Los marcadores de la infección

No todo paciente con hepatitis B crónica (HBC) es candidato para recibir el tratamiento antiviral. Para poder discernir lo anterior, es menester conocer e interpretar apropiadamente los marcadores serológicos y moleculares de la infección. Los marcadores de HBV ayudan a clasificar las fases de la infección crónica e identificar a los pacientes que deben de recibir antivirales.

El antígeno de superficie (HBsAg) se detecta positivo entre las semanas 1 a 10 después de la exposición al virus. La hepatitis B crónica se define como la persistencia de HBsAg por 6 o más meses. El anticuerpo contra el HBsAg (anti-HBs) aparece alrededor del tiempo en que el HBsAg desaparece o después de la vacunación contra la hepatitis B. La presencia simultánea de HBsAg y anti-HBs es infrecuente. El HBsAg se mide de manera cualitativa (positivo o negativo) y también puede cuantificarse.

El antígeno del core (HBcAg) no se detecta en el suero, mientras que su anticuerpo (anti-HBc) sí es detectable en el suero y tiene gran utilidad diagnóstica. La variedad IgM del anti-HBc suele indicar infección aguda o reactivación de la hepatitis B y en ocasiones es el primer indicador serológico de hepatitis B aguda (4). La variedad IgG del anti-HBc aumentan a medida que la infección aguda se resuelve o ante la progresión a la cronicidad; la detección simultánea del anti-HBc y el anti-HBs indican inmunidad contra la enfermedad adquirida de manera natural.

El antígeno E de hepatitis B (HBeAg) se considera un marcador de replicación e infectividad. Su presencia se asocia con niveles altos del DNA del VHB (DNA VHB) y con, enfermedad activa (aguda o crónica) y progresiva. Aparece después del HBsAg en la infección aguda y puede persistir por varios años en el caso de la infección crónica. La seroconversión al anticuerpo contra el HBeAg (anti-HBe) se asocia con disminución de los niveles de DNA VHB y con remisión de la enfermedad. Ante la persistencia de la enfermedad, pueden darse mutaciones en

la región *precore* o del *promotor basal del core*, lo cual resulta en ausencia de producción o de secreción del HBeAg (HBeAg negativo en el suero) mientras que la viremia se mantiene alta. El HBeAg se mide de manera cualitativa (positivo o negativo) y también puede cuantificarse.

El DNA VHB es el marcador más sensible y preciso de replicación viral, usualmente se detecta con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa y se mide en unidades internacionales por mililitro (UI/mL). Se le usa con frecuencia durante la infección crónica para guiar la iniciación del tratamiento, evaluar la respuesta a este y en combinación con otros marcadores para evaluar la suspensión del tratamiento antiviral.

La Tabla 1 muestra el uso de los marcadores serológicos y el DNA VHB en la práctica clínica.

Las cuatro fases de la hepatitis B crónica

Ante la HBC se pueden identificar fases diferentes: inmutolerante, inmunoactivo (HBeAg positivo y HBeAg negativo) y replicación baja. Estas fases son dinámicas y pueden cambiar en el mismo paciente como parte de la historia natural de la enfermedad. Las fases se definen al analizar sus elementos constituyentes: HBsAg, HBeAg, DNA VHB y los niveles de alanina aminotransferasas (ALT). Las cuatro fases tienen en común el ser positivas al HBsAg (Tabla 2).

- Los pacientes clasificados como inmutolerantes, adquieren la infección temprano en la vida; esta fase suele durar por periodos largos. Se caracteriza por altos niveles de DNA VHB (10^8 a 10^{12} UI/mL), HBeAg positivo y ALT normal (2). Las biopsias hepáticas de estos pacientes tienen cambios mínimos. Estos pacientes en esta fase, no son candidatos habituales a recibir tratamiento con antivirales.
- Los pacientes clasificados como inmunoactivos varían de acuerdo con la positividad o negatividad del HBeAg. Los HBeAg positivos tienen niveles altos de DNA VHB (10^6 a 10^8 UI/mL) y ALT elevada (2). Las biopsias hepáticas de estos pacientes muestran diferentes grados de actividad inflamatoria y la enfermedad es progresiva. En estos pacientes, la indicación de tratamiento antiviral es clara.

Tabla 1. Marcadores serológicos del vHB en la práctica clínica.

Diagnosis	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	VHB DNA
Hepatitis aguda	+	-	IgM+	+	-	+
Periodo de ventana	-	-	IgM+	-	-	+
Recuperación	-	+	IgG+	-	+/-	-
Inmunización	-	+	-	-	-	-
Hepatitis crónica (HBeAg+)	+	-	IgG+	+	-	+
Hepatitis crónica (HBeAg-)	+	-	IgG+	-	+	+

+ = prueba positiva. - = prueba negativa. IgM = Inmunoglobulina M. IgG = Inmunoglobulina G.

Tabla 2. Serología y aminotransferasas según las fases de hepatitis B crónica.

	Inmunotolerante	Inmunoactiva		Replicación inactiva	Resolución de la infección
		HBeAg Positivo	HBeAg Negativo		
HBsAg	+	+	+	+	-
Anti-HBs	-	-	-	-	+
HBeAg	+	+	-	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+	+
Anti-HBc IgG	+	+	+	+	+
VHB DNA (UI/mL)	$> 10^{8-12}$	$> 10^6$ o $> 20,000$	$> 10^{4-5}$ o $> 2,000$	$< 10^2$ o $< 2,000$	-
ALT/AST	Normal	+++	++	Normal	Normal

HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B, anti-HBs: anticuerpo contra antígeno de superficie de hepatitis B, HBeAg: antígeno e de hepatitis B, anti-HBe: anticuerpo contra antígeno e de hepatitis B, anti-HBc IgG: anticuerpo contra antígeno core de hepatitis B inmunoglobulina G, DNA-VHB: ácido desoxirribonucleico de virus hepatitis B, UI: unidades internacionales, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa
Modificado de: Fattovich G, et al. *J Hepatol* 2008;48:335-52. Terrault NA, et al. *Hepatology* 2018; 67: 1560-99.

- Los pacientes inmunoactivos HBeAg negativos, suelen ser positivos a mutaciones en la región pre-core o en la región basal promotora del core (BCP) que les impide expresar el HBeAg en el suero. Sus niveles de DNA VHB son altos (10^4 a 10^5 UI/mL), la ALT es elevada y el anti-HBe es positivo. Sus biopsias hepáticas también muestran enfermedad activa y progresiva y son candidatos a tratamiento antiviral.
- Los pacientes en la fase de replicación baja tienen niveles bajos o indetectables de DNA VHB (10^{1-2}), HBeAg negativo, anti-HBe positivo, y ALT normal. Esta fase suele cursar sin progresión de la enfermedad, sin embargo, ante ciertos estímulos, pueden reactivarse y sufrir mutaciones (5). Mientras que el paciente muestra baja replicación, no es necesaria la utilización de agentes con acción antiviral.

Vale la pena mencionar, que como en muchos procesos biológicos, hay muchos pacientes que se presentan en fases indeterminadas de la enfermedad, es decir, sus parámetros no se ajustan claramente con ninguna de las fases arriba anotadas.

Objetivos y metas del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento antiviral es eliminar el virus de la hepatitis B y generar inmunidad para la infección. En otras palabras, lo que buscamos es una *curación total* con la eliminación del HBsAg, el DNA VHB, el DNA circular covalentemente cerrado (cccDNA) intranuclear y el DNA VHB integrado en el genoma del huésped. Lograr lo anterior es actualmente un sueño que equivaldría a tener un paciente sin huellas de haberse expuesto al virus. Desafortunadamente, los medicamentos actuales rara vez alcanzan a esta meta.

Sin embargo, es realista buscar la supresión viral y así detener, retardar o revertir la progresión del daño hepático, evitando la progresión a fases avanzadas de fibrosis hepática, cirrosis, descompensación y CHH. Definimos como *curación funcional* a la eliminación permanente del HBsAg y el DNA VHB del suero con o sin seroconversión anti-HBs después de un curso de tratamiento. En contraste con una curación total, la curación funcional no necesita de la completa erradicación del cccDNA o del DNA VHB integrado en el genoma del huésped; sin embargo,

la curación funcional debe “silenciar” al cccDNA y hacerlo transcripcionalmente inactivo. Los tratamientos actuales permiten contemplar como meta la curación funcional (2). Así, dos potenciales posibilidades deben contemplarse. La primera incluye la eliminación espontánea o inducida por tratamiento del HBsAg después de años de enfermedad crónica. Ante esta posibilidad debemos anticipar, al paso del tiempo, mejoría de la fibrosis hepática y disminución en el riesgo de CHH (2). La segunda posibilidad contempla la recuperación después de un periodo transitorio de hepatitis B aguda, sin fibrosis hepática y sin riesgo incrementado de CHH.

Se define como *curación parcial* a la persistencia del HBsAg, con eliminación del HBeAg y con la persistencia de niveles bajos de DNA VHB o su indetectabilidad, en un paciente con enfermedad hepática inactiva (2). En la práctica actual, obtenemos curaciones parciales al eliminar el HBeAg, suprimiendo la replicación viral (niveles bajos o ausencia de DNA VHB) y normalizando las aminotransferasas. Idealmente buscamos eliminar por completo la infección con pérdida del HBsAg y con la aparición de su anticuerpo (anti-HBs) correspondiente, sin embargo esto último se logra sólo ocasionalmente.

Indicaciones para iniciar tratamiento

Son pacientes con indicación de tratamiento, aquellos inmunoactivos HBeAg positivos o negativos con niveles elevados de DNA VHB, daño hepático evidenciado por niveles elevados de alanina aminotransferasa (más de dos veces el rango normal superior) o histología con inflamación y fibrosis. Definimos como niveles elevados de ALT 30 U/L en hombres y 19 U/L en mujeres (6).

La Tabla 3 señala condiciones especiales en pacientes con hepatitis B que deben ser analizadas y que pueden requerir tratamiento antiviral. En el caso de los pacientes con hepatitis fulminante y en aquellos con cirrosis descompensada, la decisión de tratamiento con antivirales para la hepatitis B es casi siempre simultánea a la decisión de evaluar al paciente para trasplante hepático.

Monitoreo durante el tratamiento

Bajo tratamiento, los pacientes son seguidos con niveles de DNA VHB cada tres meses, hasta que idealmente se hacen

Tabla 3. Consideraciones terapéuticas especiales en hepatitis B.

Son candidatos para el uso de antivirales:

- Inmunotolerantes o portadores con baja replicación si cambian a una fase de inmunoactividad.
- Pacientes con hepatitis fulminante.
- Pacientes con cirrosis descompensada.
- Pacientes con cirrosis compensada independientemente de sus niveles de ALT y VHB DNA.
- Pacientes candidatos a terapia inmunosupresora o quimioterapia.
- Mujeres en el tercer trimestre del embarazo con carga de VHB DNA $\geq 200,000$ UI/mL.
- Pacientes con fibrosis progresiva.
- Pacientes que reciben tratamiento contra la Hepatitis C que tienen HBsAg+ y actividad viral.
- Pacientes con ALT y VHB DNA por debajo de los rangos indicadores de tratamiento pero: >40 años, historia previa de tratamiento, historia familiar de carcinoma hepatocelular, manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.

indetectables. A partir de ese momento, se sugiere cuantificar el DNA viral cada seis meses. Es también necesario evaluar los niveles de aminotransferasas con la misma frecuencia.

En pacientes HBeAg positivos, la viremia y los valores elevados de ALT persisten en el 20-30% de los pacientes, mientras que en pacientes HBeAg negativos esto sucede en el 10% de los pacientes, al cabo de 96 semanas (2 años) de tratamiento con nucleótidos y nucleósidos análogos. En pacientes que se adhieren apropiadamente al tratamiento pero que persisten con cargas virales altas, es necesario considerar la realización de pruebas que evalúen resistencia antiviral; en los casos en los que ésta resistencia se confirme, se deben realizar modificaciones al tratamiento.

Todo paciente con HBV en tratamiento debe evitar la ingesta de alcohol y evitar factores de riesgo para la adquisición de hepatitis virales. Ante la susceptibilidad para la infección con el virus de la hepatitis A, recomendamos la vacuna.

Durante el tratamiento, así como habitualmente lo realizamos en pacientes que no reciben tratamiento, es fundamental continuar la vigilancia para la detección temprana y oportuna del CHH. Los estudios de imagen de vigilancia deben indicarse con una periodicidad de 6 meses en pacientes HBsAg positivo con o sin cirrosis, en

aquellos con historia familiar de CHH, en hombres asiáticos y africanos mayores de 40 años, en mujeres asiáticas mayores de 50 años y en coinfectados con el virus de hepatitis D (7).

Agentes utilizados contra la hepatitis B

Interferón pegilado

El interferón pegilado (IP) se utiliza predominantemente en pacientes jóvenes con enfermedad hepática compensada y en aquellos interesados en un tratamiento con duración finita. Son predictores de respuesta favorable a interferón: pacientes del sexo femenino, HBeAg positivo, genotipo A, niveles bajos de DNA VHB y niveles elevados de ALT (8). Esta glucoproteína tiene efectos colaterales que pueden ser significativos para el paciente que la recibe: síndrome gripal, fatiga, mialgias, náusea, diarrea, supresión de la médula ósea, disfunción tiroidea y aumento de los fenómenos autoinmunitarios; asimismo, su uso puede asociarse a exacerbaciones de la hepatitis (elevaciones de ALT 2x arriba del rango mayor) en 30-50% de los pacientes (2). Este medicamento está contraindicado en el embarazo, en pacientes con cirrosis descompensada, ante enfermos con enfermedad psiquiátrica, enfermedad autoinmune, o con leucopenia y trombocitopenia.

El IP se administra vía subcutánea a dosis de 180µg por semana durante 48-52 semanas. Su uso resulta en desaparición del HBeAg en el 25% de los pacientes y del HBsAg en el 3-7% (9). La respuesta terapéutica al IP es durable y muchas veces la desaparición de los antígenos HBeAg y HBsAg se produce posterior a la finalización del tratamiento (10).

Análogos de nucleósidos y nucleótidos

Los primeros análogos de nucleósidos y nucleótidos (NAs) utilizados en el tratamiento de la hepatitis B (lamivudina, telbivudina y adefovir) han sido sustituidos con una nueva generación de agentes más efectivos y con una barrera genética más alta para la generación de resistencias. Los NAs bloquean la replicación viral a través de la inhibición de la transcriptasa reversa del VHB.

Son medicamentos populares gracias a su perfil de seguridad, excelente tolerabilidad (efectos colaterales signifi-

ficativos raros) y fácil empleo (administración oral y una dosis diaria). El tenofovir disoproxil fumarato (TDF), el tenofovir alafenamida (TAF) y el entecavir (ETC) son medicamentos de primera línea que suelen prescribirse por periodos largos y requieren de seguimiento clínico, bioquímico, serológico y molecular para evaluar su efecto en la respuesta terapéutica. Poseen alta barrera genética a la resistencia y excelente capacidad para suprimir el DNA VHB (2).

Aunque estos medicamentos son superiores al IP en su capacidad para suprimir al DNA VHB, rara vez eliminan el HBsAg. En pacientes inmunoactivos HBeAg negativos la tasa de eliminación del HBsAg es del 0-1%, y en HBeAg positivos es del 4-10% al cabo de 5 años de tratamiento continuo (7).

Ante el tratamiento con NAs, es importante tomar en cuenta los siguientes factores: en los pacientes HBeAg positivos que alcanzan seroconversión inducida por el tratamiento (pérdida del HBeAg y aparición del anticuerpo anti-HBe), se puede considerar la interrupción del NA utilizado al cabo de 12 meses de la seroconversión. En estos casos, el seguimiento y vigilancia del paciente debe continuarse.

En los enfermos con cirrosis, el tratamiento debe continuarse de manera indefinida para evitar descompensación por reactivación. Los pacientes HBeAg negativo requieren el tratamiento de forma indefinida, a menos que eliminen el HBsAg.

Si la viremia persiste, es necesario considerar la posibilidad de pobre adherencia al tratamiento o el desarrollo de resistencia antiviral; en estos casos, se debe evaluar el uso de un NA diferente al utilizado.

Tenofovir

El tenofovir es una prodroga que tiene dos variedades: el TDF (nucleótido análogo) y el TAF (nucleósido análogo). Estas prodrogas llegan al plasma como tenofovir y posteriormente ingresan al hepatocito. Estos medicamentos se administran por vía oral, idealmente con alimentos. La dosis diaria de TDF es de 300 mg diarios (una tableta) y la de TAF es de 25 mg diarios (una tableta).

La experiencia con TDF es mayor. A la fecha, no se han detectado mutaciones que generen resistencia, después de más de nueve años de su uso en la clínica. El TDF es un fármaco bien tolerado; en pacientes con insuficiencia renal

hay que hacer ajustes en la dosis, utilizando para esto la depuración de creatinina (CrCl). Cuando la CrCl es de 30-49 mL/min, la dosis del medicamento se disminuye a 300 mg cada 48 horas, ante una CrCl de 10-29 mL/min –la dosis de 300 mg se administra cada 72-96 horas y en pacientes en hemodiálisis, la dosis es semanal o de 300 mg cada 7 días (11). TDF se ha usado en pacientes con cirrosis descompensada con éxito.

En estos casos, se recomienda una vigilancia estricta. El uso de TDF se asocia con decremento de la densidad mineral ósea. Por lo anterior, es apropiado realizar estudios de densitometría ósea antes de iniciar el tratamiento y como parte del seguimiento durante el tratamiento.

Tenofovir alafenamida (TAF) es un análogo nucleosídico con eficacia antiviral similar a TDF tanto en pacientes HBeAg positivos como negativos. La vida media de TAF en el plasma es más larga que la del TDF (TAF 30.6 minutos vs TDF 24.6 segundos), lo cual resulta en 89% menores concentraciones en el plasma y por lo tanto menor exposición sistémica al tenofovir (12, 13). Los estudios farmacocinéticos demuestran una liberación del tenofovir en el hepatocito más eficiente al usar TAF en comparación a TDF. Dadas las características farmacocinéticas de TAF, la afectación renal y ósea es menor en estos pacientes (14, 15). Lo anterior le imprime a este medicamento ventajas sobre TDF, sobre todo si consideramos que estos medicamentos se suelen administrar por periodos largos.

En pacientes que reciben TAF y que presentan insuficiencia renal moderada, no hay necesidad de realizar ajustes de dosis, sin embargo, ante CrCl <15 mL/min, este medicamento no debe prescribirse. Tampoco deberá usarse en pacientes con cirrosis con clasificación Child-Pugh B o C. Hasta ahora el uso de TAF no se ha asociado con la generación de resistencia antiviral.

Entecavir

Es un análogo nucleosídico efectivo, bien tolerado y de fácil uso. Tiene una tasa de resistencia antiviral del 1% (en cinco años) en pacientes que nunca han recibido tratamiento (16); sin embargo, en pacientes resistentes a lamivudina, la tasa de resistencia a ETC se eleva hasta en un 40% al cabo de cinco años de tratamiento (16, 17); por lo anterior ETC no se recomienda en estos casos (17). La dosis habitual es de 0.5 mg (una pastilla) diarios. En pacientes con cirrosis descompensada la dosis de ETC es de 1 mg diario.

Se recomienda ajustar la dosis de ETC en pacientes con CrCl <50 mL/min y en pacientes que requieren de procesos dialíticos para tratar la insuficiencia renal. Ante CrCl de 30 a <50 mL/min se recomienda disminuir la dosis de ETC a 0.5 mg cada 48 horas; de 10 a <30 mL/min a 0.5 mg cada 72 horas y ante el uso de hemodiálisis la dosis de ETC debe ser semanal (18). Un estudio demostró acidosis láctica ante el uso de ETC en pacientes con cirrosis descompensada (19). Hay reportes asociados a muerte ante la presencia de acidosis láctica, hepatomegalia y esteatosis ante el uso de nucleósidos análogos (efecto de clase).

Combinación de agentes antivirales

Considerando la baja tasa de eliminación del HBsAg ante los tratamientos arriba anotados, numerosos intentos se han realizado usando combinaciones entre diferentes NAs más IP y nucleótidos más nucleósidos análogos.

En el caso de NAs más IP, diversos estudios han demostrado respuestas virológicas similares a las de monoterapia con IP. Sin embargo, esta combinación sigue siendo terreno de investigación.

Un estudio que exploró diferentes combinaciones de tratamiento por 48 semanas encontró que los pacientes que recibieron la combinación de IP y TDF obtuvieron una eliminación del HBsAg del 9.1% en la semana 72. Aquellos que recibieron IP más TDF por 16 semanas seguidos de TDF monoterapia por 32 semanas lograron negativizar

el HBsAg en un 2.8% y los pacientes que recibieron IP o TDF en monoterapia depuraron el HBsAg en un 2.8% y 0% respectivamente hacia la semana 72 (20). Estos resultados resultaron estadísticamente significativos.

En el caso de combinaciones de nucleósidos con nucleótidos análogos, los resultados de los estudios de investigación sugieren su uso únicamente ante casos clínicos y situaciones específicas (falla a NAs, resistencia medicamentosa, etcétera), pero no como tratamientos de primera línea (21-23).

Conclusiones

Los médicos que tratan a pacientes con hepatitis B crónica cuentan con tratamientos eficaces, bien tolerados y de fácil administración. Los tratamientos actuales a base de IP y NAs, suprimen la replicación viral y logran obtener curaciones parciales exitosas. Los NAs se administran por largos periodos y a veces de manera indefinida. Ante estos tratamientos, la vigilancia a largo plazo de los pacientes es fundamental.

No obstante, lo anterior, la capacidad de los tratamientos actuales para lograr curaciones funcionales e impactar significativamente la historia natural de la hepatitis B, es aún limitada. Por lo anterior, la investigación en terapéutica contra el VHB sigue siendo terreno fértil, y ofrece constantemente nueva investigación y literatura que considerar.

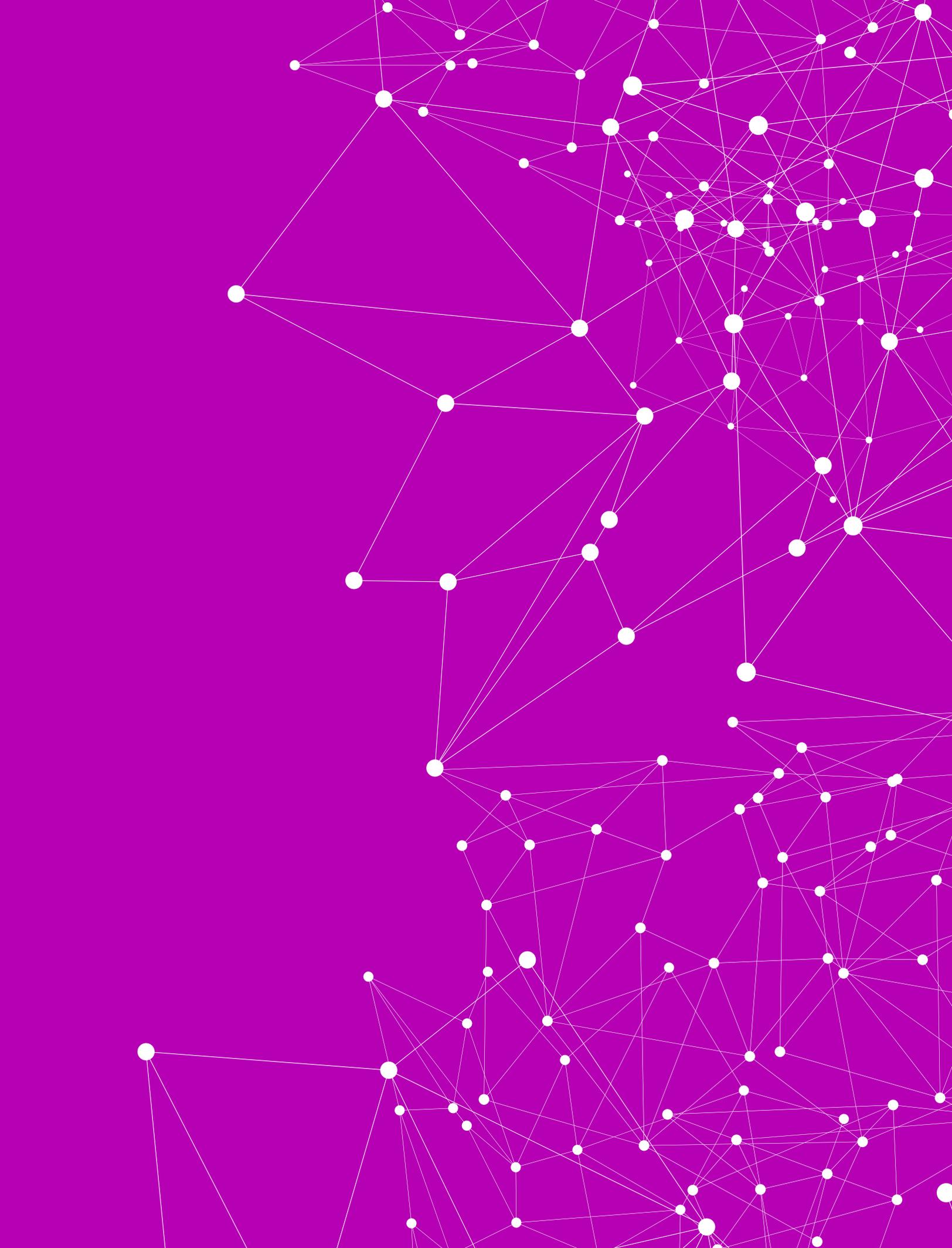
El sueño de lograr curaciones totales es una meta inobjetable que alcanzaremos en el futuro.

Referencias

1. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Last accessed December 19, 2020.
2. Likhitsup A, Lok AS. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trials. *Clin Liver Dis*. 2019; 23(3): 401-416. DOI: 10.1016/j.cld.2019.04.002
3. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>. Last accessed December 19, 2020.
4. Maruyama T, Schödel F, Iino S, *et al*. Distinguishing between acute and symptomatic chronic HEPATITIS B virus infection. *Gastroenterology*. 1994; 106(4): 1006-1015. DOI:10.1016/0016-5085(94)90761-7.
5. Manno M, Cammà C, Schepis F, *et al*. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*. 2004; 127(3): 756-763. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.021.
6. Prati D, Taioli E, Zanella A, *et al*. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002; 137(1): 1-10. DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006.
7. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
8. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, *et al*. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009; 137(6): 2002-2009. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.061.
9. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(1): 16-26. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.036.
10. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, *et al*. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016; 63(5): 1481-1492. DOI:10.1002/hep.28438.
11. Gilead Sciences, Inc. Viread (tenofovir disoproxil fumarate) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration Website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021356s042,022577s002lbl.pdf. Revised August 2012. Accessed December 30, 2020.

12. Lee WA, He GX, Eisenberg E, *et al.* Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(5): 1898-1906. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1898-1906.2005.
13. Chan HL, Fung S, Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov; 1(3): e2]: 185-195. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
14. Buti M, Gane E, Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):e2]. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(3):196-206. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.
15. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, *et al.* Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology.* 2009; 49(5): 1503-1514. DOI: 10.1002/hep.22841.
16. Lee JH, Cho Y, Lee DH, *et al.* Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B Patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(3): 1730-1737. DOI:10.1128/AAC.02483-13.
17. Bristol-Myers Squibb Company. Baraclude (entecavir) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration Website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021797s0111bl.pdf. Revised December 2010. Accessed December 30, 2020.
18. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2009; 50(6): 2001-2006. DOI:10.1002/hep.23346.
19. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, *et al.* Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2016; 150(1): 134-144.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043.
20. Lok AS, Trinh H, Carosi G, *et al.* Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2012; 143(3): 619-628.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.037.

21. Wang YH, Liao J, Zhang DM, *et al.* Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir. *J Med Virol.* 2020; 92(3): 302-308. DOI: 10.1002/jmv.25608.
22. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, *et al.* Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut.* 2000; 46(4): 562-568. DOI: 10.1136/gut.46.4.562.
23. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, *et al.* Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology.* 2015; 61(5): 1512-1522. DOI:10.1002/hep.27586.



Tratamiento actual para hepatitis c

Mauricio Castillo Barradas,
Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín



Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) causa enfermedad hepática crónica en 80-85% de los casos, que eventualmente puede progresar a cirrosis y sus complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC) (1). El VHC continúa representando un serio problema de salud pública, el informe más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una carga mundial de 71 millones de personas afectadas (2), ante esto se activó una alerta de salud, que generó la implementación de diversas estrategias con el objetivo de prevenir, controlar y finalmente eliminar la infección para el año 2030 (3), la base de este proyecto radica en el advenimiento de nuevos esquemas libres de interferón a base de antivirales de acción directa (AAD), que han revolucionado el tratamiento del VHC debido a la facilidad de uso, adecuada tolerabilidad, su amplio perfil de seguridad y la obtención de altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con enfermedad hepática compensada o descompensada, *naïve* al tratamiento e incluso en aquellos con falla previa al mismo (4).

La evolución del tratamiento

El VHC fue descrito por primera vez en el año de 1989 (5), como un virus RNA monocatenario de 9600 kb, que traduce una poliproteína constituida por proteínas estructurales (core, E1, and E2) y no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B). Actualmente se han identificado 6 genotipos y más de 84 subtipos, con distribución geográfica variable (6).

A partir de la introducción del interferón alfa (INF- α) en el año de 1986, el tratamiento contra el VHC ha evolucionado de forma satisfactoria. La combinación de INF- α y ribavirina aprobada por la FDA (por sus siglas en inglés, Food and Drug Administra-

tion) en 1998 mejoró significativamente la tasa de RVS; años más tarde el esquema combinado de Peginterferón (PegINF) más ribavirina demostró mayor eficacia, reconociéndose para el año 2000 como el tratamiento estándar de la infección crónica por VHC (7). No obstante, los inconvenientes de dichos esquemas como la duración (24 a 48 semanas), efectos adversos, el considerable número de contraindicaciones, al igual que las tasas de RVS no óptimas, condujeron al desarrollo de fármacos altamente eficaces, con un perfil razonable de efectos secundarios y limitadas contraindicaciones (8).

“La nueva era” en el tratamiento del VHC

En los últimos años el tratamiento de la infección crónica por VHC ha mejorado considerablemente con la introducción de los AAD, que consiguen la interrupción del ciclo viral mediante la inhibición en diferentes fases. Los AAD se utilizaron inicialmente en combinación con Peg-INF y ribavirina, generando mayores tasas de respuesta, desafortunadamente del mismo modo se observó un incremento en la frecuencia de efectos adversos, lo que consecuentemente originó su abandono e impulsó el desarrollo de esquemas basados en AAD libres de interferón. Tras un arduo esfuerzo, la llegada de los AAD el año 2013 constituyó el inicio de la “nueva era” para el manejo de la infección por VHC, con la aprobación por la FDA del inhibidor de

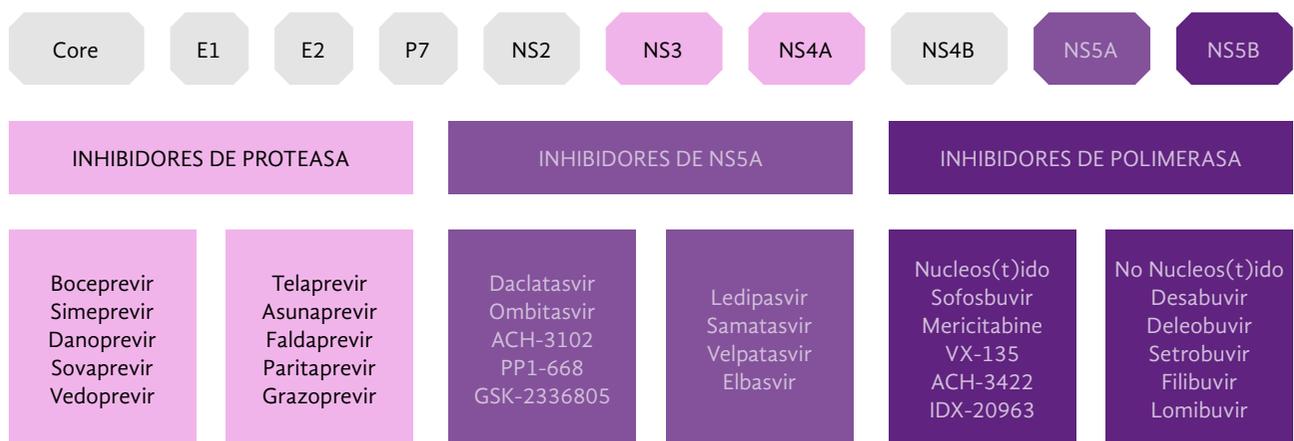
proteasa de segunda generación (simeprevir) y el inhibidor nucleósido de la polimerasa (sofosbuvir). A partir de septiembre de 2016, el tratamiento de la infección por VHC incluye 10 AAD que inhiben diferentes etapas en el ciclo de vida viral, lo que ha llevado al reemplazo del interferón por nuevos esquemas orales que son bien toleradas, con tasas de curación >90% en la mayoría de las poblaciones estudiadas (8-11). La eficacia de los AAD radica en la inhibición del ciclo viral, centrándose en tres objetivos principales: la proteasa NS3/4A, ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B y la proteína NS5A (11).

Basado en este principio, se desarrollaron tres grupos de fármacos, que difieren en su mecanismo de acción, dependiendo de la proteína no estructural contra la cual se dirigen (Figura 1).

En un inicio los inhibidores de proteasa (IP) de primera generación precisaban de su combinación con interferón, debido a lo cual se abandonó su uso. Por otro lado, los IP de nueva generación poseen mejor farmacocinética, gran potencia antiviral intrínseca, mayor cobertura basado en el genotipo y alta barrera de resistencia, de manera que son consideradas moléculas apropiadas para su uso.

Los inhibidores de NS5A muestran una amplia actividad de genotipo y excelente potencia antiviral, a pesar de ello su barrera a la resistencia viral es bastante limitada, asociado al desarrollo de variantes asociadas a resistencia (RAV, por sus siglas en inglés, baseline resistance-associated variants). Fascinantemente el acucioso desarrollo de nuevas

Figura 1. Representación esquemática de la poliproteína del VHC.



Grupos de antivirales de acción directa.

moléculas no se detiene, de tal forma que recientemente han sido autorizados velpatasvir y pibrentasvir, dos inhibidores de NS5A que proporcionan una mayor actividad pan-genotípica que los primeros agentes disponibles en este grupo (4).

El paso fundamental en el ciclo de vida del VHC es determinado por la amplificación del genoma del viral por la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B. El bloqueo a dicho nivel puede lograrse mediante el uso de agentes análogos de nucleos(t)ido (IN) y análogos no nucleos(t)ido (INN) de la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B (sofosbuvir y dasabuvir, respectivamente). Los IN exhiben alta potencia antiviral, actividad pan-genotípica y alta barrera a las sustituciones de resistencia viral (RAS). Por otro lado, los INN de polimerasa cuentan con menor actividad antiviral, y un espectro de genotipos más limitado que los IN, además de su baja barrera a la resistencia (2, 12).

Actualmente los AAD disponibles a nivel mundial se combinan en seis esquemas de duración variable. Hasta el momento la FDA ha aprobado el uso de cinco inhibidores de proteasa NS3/NS4A (simeprevir [SMV], paritaprevir [PTV], grazoprevir [GZR], glecaprevir [GLE] y voxilaprevir [VOX]), cinco inhibidores de NS5A (ledipasvir [LDV], ombitasvir [OBV], daclatasvir [DCV], elbasvir [EBR], velpatasvir [VEL], pibrentasvir [PIB]) y dos inhibidores de la polimerasa NS5B, el análogo de nucleosido sofosbuvir [SOF] y el análogo no nucleosido dasabuvir [DSV] (2, 12). Actualmente en México los AAD que se encuentran disponibles son esquemas de combinación pangénotípicos como son: sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB).

Evaluación pre terapéutica

A partir del descubrimiento del VHC, el gran avance en su tratamiento nos ha llevado a la obtención de una terapia finita, ampliamente segura y altamente eficaz. Ahora sabemos que la respuesta al tratamiento del VHC depende de factores virales, entre ellos, el genotipo, subtipo y la carga viral, así como de algunas características propias al huésped, como el estadio de la enfermedad hepática, la tasa de filtrado glomerular, entre otros factores que complican la selección de agentes óptimos (14-16). Gracias al alto perfil de seguridad de estas nuevas moléculas, se ha logrado la inclusión de pacientes que previamente eran considerados no candidatos a tratamiento, ya que hasta el momento no

existen contraindicaciones absolutas para su uso. Sin embargo, algunas situaciones especiales deben considerarse previo a la elección del esquema con AAD. En el caso de sofosbuvir, este debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (tasa de filtrado glomerular estimada [TFG] <30 ml/min/1.73m²) en situaciones donde no existen otras opciones de tratamiento. Otro aspecto clave es que el uso de sofosbuvir está contraindicado en sujetos que reciben amiodarona, que no pueden sustituirlo por otro fármaco.

Por otro lado, las directrices actuales exhortan a evitar el uso de esquemas de tratamiento que incluyen un IP NS3/NS4A, en pacientes con cirrosis con episodios previos de descompensación, y contraindican su uso en sujetos con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), debido a las concentraciones séricas más altas de IP en estos pacientes (4).

Con el fin de simplificar la elección del mejor esquema de AAD, es indispensable una adecuada evaluación preterapéutica, que incluya los siguientes puntos (4):

1. Establecer la relación causal entre la infección por VHC y la enfermedad hepática.
2. Evaluar la contribución de las comorbilidades como la coinfección por virus de hepatitis B (VHB) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, patología autoinmune y enfermedades hepáticas genéticas metabólicas en la progresión de la afección hepática e implementación de intervenciones oportunas.
3. Evaluar la gravedad de la enfermedad hepática. Con especial atención en la detección de fibrosis y cirrosis.
4. Determinar el estadio de fibrosis, inicialmente mediante métodos no invasivos, reservándose la biopsia hepática para los casos en los que existe incertidumbre o posibles etiologías adicionales.
5. Determinar el estado de la función cardíaca y renal.
6. Realizar cuantificación del ARN del VHC (con una prueba con límite de detección ≤ 15 UI/ml), además de determinar el genotipo y subtipo, este último en el caso de genotipo 1 (subtipo 1a o 1b), sin embargo, con las combinaciones pangénotípicas ya no es estrictamente necesario determinar el genotipo y subtipo del VHC.
7. No se recomienda realizar de rutina pruebas de resistencia al VHC antes del tratamiento con AAD.

Indicaciones de tratamiento

Los nuevos esquemas de AAD han ampliado la gama de pacientes candidatos a recibir tratamiento. Basado en las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés, European Association for the Study of the Liver) el tratamiento se encuentra indicado en los siguientes casos (4):

1. Todos los pacientes con enfermedad hepática crónica compensada o descompensada secundaria al VHC que son *naïve* a tratamiento o con falla previa al mismo.
2. El tratamiento debe priorizarse en pacientes con fibrosis significativa (METAVIR score F2, F3 o F4), cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), en aquéllos con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (por ejemplo, vasculitis sintomática asociada a crioglobulinemia mixta relacionada con el VHC, nefropatía relacionada con complejos inmunes del VHC y linfoma no Hodgkin de células B). en pacientes con recaída del VHC después del trasplante hepático (TH) y en personas con riesgo de transmisión del virus (consumidores activos de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres con prácticas sexuales de alto riesgo, mujeres en edad fértil que desean embarazarse, pacientes en hemodiálisis, prisioneros).
3. Los pacientes con cirrosis descompensada e indicación de trasplante hepático con puntuación MELD ≥ 18 -20 deben ser trasplantados primero y tratados después del trasplante. Si el tiempo de espera para TH es mayor a 6 meses, pueden recibir tratamiento para VHC previo al trasplante.
4. No se recomienda el tratamiento en pacientes con esperanza de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas con el hígado.

Tratamiento del VHC

La elección del esquema de tratamiento se ve facilitada por una adecuada evaluación preterapéutica, afortunadamente las diferentes líneas de tratamiento con AAD actualmente disponibles brindan la oportunidad de conseguir tasas de respuesta viral sostenida $\geq 95\%$ en la mayoría de los casos, incluyendo individuos con cirrosis hepática descompensada o con experiencia previa al tratamiento, en los que las tasas de respuesta con esquemas basados en INF eran desalentadoras.

sada o con experiencia previa al tratamiento, en los que las tasas de respuesta con esquemas basados en INF eran desalentadoras.

Dado que en México contamos con combinaciones de AAD pangenotípicos se recomienda los siguientes esquemas simplificados (4):

- Cualquier genotipo, sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A), *naïve* o experimentado a tratamiento previo: sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas.
- Cualquier genotipo, sin cirrosis *naïve*/experimentado a tratamiento o cirrosis compensada (Child-Pugh A) *naïve*: glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas.
- Cualquier genotipo, con cirrosis compensada (Child-Pugh A) experimentado a tratamiento previo: glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas.
- Genotipo 3, con cirrosis compensada (Child-Pugh A), experimentado a tratamiento previo: glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas.
- Cualquier genotipo, con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) o Child-Pugh A con episodio previo de descompensación, *naïve* o experimentado a tratamiento previo: sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina por 12 semanas. En intolerantes a ribavirina prolongar el tratamiento a 24 semanas con sofosbuvir/velpatasvir.

Existen además situaciones especiales, es las que es recomendable un abordaje multidisciplinario y, por lo tanto, se recomienda derivar a centros de experiencia en el manejo de VHC ya que precisan de una evaluación individualizada, tal es el caso de sujetos con enfermedad hepática descompensada, e indicación para trasplante hepático, así como pacientes coinfectados por el VHB o VIH, sin olvidar las comorbilidades asociadas que complican aún más el abordaje terapéutico en estos casos.

Cualquiera de estos escenarios implica variadas dificultades, que influyen en la selección del esquema óptimo con AAD, debido a sus efectos adversos aun no conocidos en el contexto de cirrosis hepática descompensada y la ERC avanzada, asimismo por las posibles interacciones farmacológicas con los medicamentos dirigidos a otras patologías (se recomienda checar las interacciones farmacológicas de los AAD con otros fármacos en la siguiente aplicación: www.hep-druginteractions.org) (4, 17).

Un escenario particularmente complicado, y hasta el momento tema de debate, es el carcinoma hepatocelular.

La evidencia continúa siendo contradictoria, por un lado, múltiples metaanálisis han confirmado la asociación de RVS alcanzada con INF, y la reducción de la incidencia del CHC. Por otro lado, es aún incierto si la terapia con AAD aumenta el riesgo de hepatocarcinogénesis (4, 17).

De igual forma, no se ha establecido si las altas tasas de RVS obtenidas mediante esquemas con AAD libres de INF reducen el riesgo de recurrencia del CHC posterior a la resección o terapia ablativa (4); incluso algunos estudios han reportado incremento del riesgo de recaída del CHC con el inicio de la terapia antiviral. Sin embargo, debido al carácter retrospectivo de estos estudios, es probable que la terapia se haya iniciado en pacientes con recurrencia del cáncer, por lo que estos datos deben ser tomados con reserva.

No obstante, en sujetos sometidos a resección o terapia ablativa del CHC, la recurrencia del cáncer debe excluirse con especial cuidado mediante la realización de tomografía computarizada o resonancia magnética, y determinación de niveles séricos de alfa-fetoproteína, durante un seguimiento de al menos seis meses; iniciando la terapia antiviral del VHC ulteriormente, si la recurrencia fue descartada (17).

Debido a que datos recientes sugieren que la presencia de CHC activo en el momento del inicio de la terapia anti-

ral se asocia hasta con ocho veces mayor riesgo de fracaso del tratamiento para el VHC con AAD, comparado con aquellos sin CHC, esto independientemente de los predictores tradicionales de fracaso del tratamiento del VHC (como genotipo 3, experiencia a tratamiento, raza afroamericana y enfermedad hepática avanzada). La explicación biológica de la disminución de la tasa de RVS en pacientes con CHC activo no es del todo clara. Sin embargo, se ha sugerido que el CHC puede funcionar como un “santuario” para el VHC, donde las partículas virales pueden evadir la terapia con AAD.

En cambio, la cantidad o tamaño tumoral presente no ha demostrado ser predictor del fracaso al tratamiento (18). A pesar de la disyuntiva actual de la información acerca del tema, por el momento aparentemente la opción más factible y menos perjudicial radica en una estrecha vigilancia, al menos durante seis meses después del tratamiento del carcinoma hepatocelular, con posterior inicio del tratamiento contra VHC, en los casos con exclusión de recurrencia; esto a menos que la terapia antiviral demuestre ser perjudicial en estudios futuros (4, 17). Este tema es especialmente complicado, y el abordaje de las distintas situaciones especiales sobrepasa los fines de este capítulo, sin embargo, resumimos las principales consideraciones del tema en la Tabla 1 (4, 19).

Tabla 1. Situaciones especiales.

Cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B o C)	Esquemas con AAD libres de INF son la única opción de tratamiento (no utilizar inhibidores de proteasa). Px en espera de TH sin CHC, el tratamiento c/AAD puede ser previo al TH si MELD <18-20 puntos. Px en espera de TH sin CHC, el tratamiento c/AAD debe posponerse después del TH si MELD ≥18-20 puntos (si tiempo es >6 meses en lista de espera, puede tratarse el VHC previo al TH).
Pacientes post-TH	La infección recurrente por VHC debe ser tratada con esquemas de AAD libres de INF, generalmente iniciar después de 3 meses del TH.
Coinfección por VHB	Los esquemas de tratamiento p/VHC son los mismos que en no coinfectados. Precaución durante el tx VHC, ya que la infección por VHB puede reactivar su replicación. Px con hepatitis crónica o infección oculta por VHB, deben recibir tx con análogos de nucleosido/nucleótidos según las mismas directrices en no coinfectados.
Coinfección por VIH	Se pueden utilizar los mismos esquemas para el tx del VHC que en no coinfectados. Precaución con interacciones farmacológicas.
Enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> No se requiere ajuste de dosis en ERC leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/1.73 m²). En cirrosis hepática compensada con ERC grave (TFG <30 ml/min/1.73 m²), pueden utilizarse con seguridad y sin ajuste de dosis glecaprevir/pibrentasvir, paritaprevir potenciado con ritonavir, ombitasvir ± dasabuvir o grazoprevir y elbasvir. Ajustar ribavirina (200 mg/día) si el nivel de basal de hemoglobina es >10 g/dl. En cirrosis hepática descompensada con ERC grave o en HD, cuando no existen otras opciones de tx sofosbuvir debe usarse con precaución.

*Px: paciente, tx: tratamiento, CHC: carcinoma hepatocelular, ERC: enfermedad renal crónica, TFG: tasa de filtrado glomerular, HD: hemodiálisis.

El objetivo del tratamiento con AAD consiste en la obtención de RVS, específicamente alcanzando un nivel de ARN del VHC persistentemente indetectable mediante una prueba molecular con un límite inferior de detección de ≤ 15 UI/ml a las 12 o 24 semanas después del final de la terapia antiviral, dada su concordancia $>99\%$ como criterio de respuesta al tratamiento. El conseguir una RVS se ve asociado con un mínimo riesgo de recurrencia tardía del VHC (menor al 1%); de manera que, aquellos casos con reaparición tardía del virus asiduamente son consecuencia de una infección de *novo*, ya que desafortunadamente la eliminación del VHC no conduce al desarrollo de inmunidad protectora (2, 4, 20).

Falla al tratamiento con AAD/resistencia viral

A pesar de que el tratamiento con AAD alcanza respuestas virológicas hasta en el 90-95% de los casos, se han reportado tasas de fracaso terapéutico del 10% al 15%, presentándose principalmente como recaída después del tratamiento y ocasionalmente como avance viral durante el mismo (21, 22). La amplia variabilidad genética que posee el VHC sugiere la existencia de RAV, que pueden estar presentes incluso previo al tratamiento con los nuevos esquemas libres de INF. La mayoría de los casos con falla a AAD se asocian con la presencia de estas RAV, que resultan de mutaciones producidas por sustituciones de aminoácidos en la proteína diana viral, que reducen la sensibilidad del virus a la acción de los AAD, y consecuentemente limitan la eficacia de estos fármacos (21).

La resistencia viral generalmente se asocia con un patrón de “escape” (23, 24). Sin embargo, la presencia de las RAV detectadas en pacientes *naive* a los AAD no parece afectar la tasa de RVS, por lo que actualmente no se recomienda realizar de forma rutinaria pruebas de resistencia basal en pacientes *naive* previo al inicio del tratamiento; por otro lado, las RAV generados posterior al manejo con AAD podrían ser determinantes en la falla virológica con tratamientos futuros, por lo que en sujetos que ya han experimentado fracaso terapéutico con AAD se sugiere determinar la existencia de RAV, con objeto de guiar la selección del esquema de retratamiento y prevenir la falla del mismo.

Asimismo, la falla al tratamiento con AAD generalmente depende de otros factores, algunos de ellos relacionados directamente con el VHC, el tratamiento (barrera

genética a la resistencia, falta de adherencia y corta duración) y otros propios al huésped (sexo masculino, presencia de cirrosis y falla previa a tratamiento) (15, 21, 22). No obstante, se han reportado casos donde el avance viral y la recurrencia ocurren en ausencia de RAV (25), sin embargo, la detección de RAV se ve modificada por la sensibilidad de la técnica de secuenciación utilizada, además de la baja capacidad de replicación de estas variantes o su rápida desaparición, todo esto puede explicar la falta de detección de RAV en muchos de los casos.

Por lo tanto, el verdadero impacto de la presencia de RAV en el fracaso al tratamiento aún es incierto. No obstante, las actuales directrices para el tratamiento del VHC, sugieren que los médicos que tienen fácil acceso a pruebas de resistencia confiables pueden usar estos resultados para guiar la toma de decisiones, analizando solamente la región NS5A, y considerando como clínicamente significativas solo los RAV presentes en $>15\%$ de las secuencias generadas (4, 21, 26).

Actualmente muy poco se sabe sobre la respuesta al retratamiento de pacientes que fracasaron a un esquema libre de interferón; esto debido a que solo unos cuantos estudios que incluyeron un número limitado de pacientes respaldan las vigentes recomendaciones de retratamiento. Adicionalmente el valor de las pruebas de resistencia al VHC previas al retratamiento es impreciso (4, 27). No obstante, el desarrollo de RAS, en sujetos expuestos tanto a un IP, inhibidores de NS5A o el INN de la polimerasa del VHC dasabuvir, restringe ampliamente las opciones de retratamiento.

Esto se vuelve particularmente complicado con los virus que desarrollan resistencia a inhibidores de NS5A, ya que estos continúan siendo dominantes durante muchos años, quizás para siempre. Por otro lado, el desarrollo de RAS clínicamente significativas a sofosbuvir es excepcional. Por lo tanto, las actuales directrices de manejo apoyan la inclusión de sofosbuvir en los esquemas de retratamiento, estableciendo que pacientes que fracasaron a un esquema con ADD deben ser tratados con un nuevo esquema libre de INF, que incluya un fármaco con alta barrera a la resistencia (actualmente, sofosbuvir), combinado con uno a tres fármacos más, con diferente mecanismo de acción, idealmente sin resistencia cruzada con los medicamentos previamente administrados.

De tal forma que, hasta el momento podemos concluir que los esquemas de retratamiento deben ser guiados por el conocimiento de los fármacos previamente adminis-

trados, o si se realizan pruebas de resistencia, datos preliminares sugieren que el retratamiento puede optimizarse según las RAS existentes (4, 27, 28).

Los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) que fracasaron después de un régimen que contenía AAD (inhibidor de la proteasa y/o inhibidor de NS5A) deben volver a tratarse con la combinación de dosis fija de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas (4).

Pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) que fracasaron después de un régimen que contenía AAD (inhibidor de proteasa y/o inhibidor de NS5A) y tienen predictores de respuesta más baja (enfermedad hepática avanzada, múltiples ciclos de tratamiento basado en AAD, tratamiento complejo NS5A RAS) se puede volver a tratar con la combinación de sofosbuvir más la combinación de dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas, según una decisión multidisciplinaria individual (4).

Conclusiones

A partir de la introducción del interferón alfa (INF- α) en el año de 1986, el tratamiento contra el VHC ha evolucionado de forma satisfactoria hasta el desarrollo de fármacos altamente eficaces, con un perfil razonable de efectos secundarios y limitadas contraindicaciones. En los últimos años el tratamiento de la infección crónica por VHC ha mejorado considerablemente con la introducción de los AAD, que consiguen la interrupción del ciclo viral mediante la inhibición en diferentes fases.

Se dispone de fármacos pangenotípicos que alcanzan altas tasas de respuestas virológicas hasta en el 95-98% de los casos, con limitadas contraindicaciones. Pacientes complejos se tienen que enviar a centros con experiencia en el manejo de estos casos.

Referencias

1. Bialek, S. R, Terrault, N. A. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 697-715.
2. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) -a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther.* 2018; 183: 118-126.
3. European Association for the Study of the Liver. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 663-664.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020. *J Hepatol* 2020; 73: 1170-1218.
5. Szabo E, Lotz G, Paska C, *et al.* Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 215-21.
6. Halliday J, Klenerman P, Barnes E. Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 659-72.
7. Chun-Hao Chen, Ming-Lung Yu. Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hepat Res Treat* 2010; 2010: 140953.
8. Andrew J. M. The Rapid Evolution of treatment strategies for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 628-635.
9. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016; 151: 70-86.
10. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59: 434-41.
11. Götte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 338-51.
12. Jacobson Ira M. The HCV Treatment revolution continues: Resistance considerations, pangenotypic efficacy, and advances in challenging populations. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12(10 Suppl 4): 1-11.
13. Asociación Mexicana de Hepatología. Consenso mexicano para el tratamiento de la Hepatitis C 2016. [monografía en Internet]. México: AMH 2016 [citado el 27 de febrero del 2018]. Disponible en: <http://www.hepatologia.org.mx/consensos.html>.
14. Hayashi N, Hiramatsu N, Oze T. Interferon therapy and new antiviral drugs for chronic C. *Japan Med Assoc J* 2010; 53: 229-235.
15. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63:199-236.

16. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-95.
17. Polish Group of Experts for HCV, Halota W, Flisiak R, *et al.* Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3(2): 47-55.
18. Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, *et al.* Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2017; 66: 1173-1181.
19. Pedraza FE, Ladino Avellaneda MA, Roth D. Treating hepatitis C viral infection in patients with chronic kidney disease: When and how. *Clin Liver Dis* 2017; 9: 55-59.
20. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, *et al.* Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 51: 1122-1126.
21. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, España-Contreras P, Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World J Gastroenterol* 2016; 22(29): 6573-6581.
22. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct antiviral agent failures. *J Hepatol* 2015; 63: 1511-1522.
23. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir (SOF) in combination with simeprevir (SIM) ribavirin (RBV) in patients with genotype 1: interim results of a prospective, observational study. [Abstract 955] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Nov 7-11, 2014; Boston, MA. *Hepatology* 2014; 60 Suppl 1: S660.
24. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011; 53: 1742-51.
25. Wyles DL, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, *et al.* All-oral combination of ledipasvir, vedroprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology* 2014; 60: 56-64.
26. Lontok E, Harrington P, Howe A, Kieffer T, *et al.* Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: State of the art summary. *Hepatology* 2015; 62: 1623-1632.
27. Milazzo L, Magni C, Niero F, *et al.* Retreatment of chronic hepatitis C virus infection after unsuccessful therapy with all-oral direct-acting antiviral regimens: a real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29: 1231-1234.
28. Vermehren J, Susser S, Dietz J, *et al.* Retreatment of Patients who failed DAA-combination therapies: Real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol* 2016; 64: S188.



Tratamiento de infección por VHC en poblaciones especiales

(Enfermedad renal crónica, coinfección por VHB y VIH, falla al tratamiento previo y carcinoma hepatocelular)

Ignacio Aiza Haddad, Óscar Morales Gutiérrez



Tratamiento de VHC en paciente con insuficiencia renal

Entre 2 y 20% de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es portador de VHC. Esta enfermedad, a su vez, se asocia de forma independiente con el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) (1-2). Un metaanálisis demostró que la infección crónica por el VHC se asoció con un aumento de 51% en el riesgo de proteinuria y de 43% en la incidencia de ERC (3). También existe mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal en personas con infección crónica por VHC, así como de mortalidad por cualquier causa en personas en terapia sustitutiva renal (4).

La terapia antiviral se ha asociado con mayor éxito de supervivencia en personas con terapia sustitutiva renal en un estudio del registro nacional de Suecia (5). En una cohorte de pacientes diabéticos en EE. UU., al alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) se redujo el riesgo de desarrollar manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad por VHC, independientemente de la presencia de cirrosis (sHR = 0.46), en comparación con pacientes no tratados (6).

En los sujetos con daño renal leve o moderado, con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 30-80 ml/min/1.73 m², no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los AAD disponibles y se pueden emplear en las dosis habituales según corresponda por el genotipo infectante. A pesar de que la exposición a varios de estos agentes es mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (presumiblemente debido a efecto de toxinas urémicas, hormona paratiroidea y/o citoquinas en el metabolismo hepático), no se requieren ajustes de dosis en el contexto de falla renal.

Esquemas basados en sofosbuvir

El uso de sofosbuvir en pacientes con ERC con una TFG <30 ml/min/1.73 m² no se había recomendado debido a la eliminación renal de este medicamento. Sin embargo, recientemente varios estudios han demostrado seguridad de los regímenes basados en sofosbuvir en pacientes con una TFG <30 ml/min/1.73 m². Un estudio abierto de fase 2 examinó la seguridad y la eficacia de ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1 o 4 con TFG ≤ 30 ml/min/1.73 m² sometidos a diálisis. La RVS fue de 100% en 18 pacientes con insuficiencia renal grave y el tratamiento fue bien tolerado sin efectos adversos cardíacos significativos (7-8).

Una serie de casos de pacientes en diálisis con tratamiento previo y sin tratamiento, reportó una RVS12 de 95% (56/59) en pacientes tratados por 12 semanas con sofosbuvir/velpatasvir de cualquier genotipo. No se reportaron interrupciones relacionadas con el tratamiento o eventos adversos graves, salvo dos recaídas virológicas (una de ellas por incumplimiento del tratamiento) (9).

Un análisis retrospectivo de 31 pacientes sin tratamiento previo en hemodiálisis demostró que 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con cualquier genotipo (68% con genotipo 1) resultó en 95% (30/31) de RVS12, con una sola recaída virológica entre tres personas con cirrosis (10). Una revisión sistemática y un metaanálisis reciente de 717 pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4/5 (58.4% en diálisis) tratados con regímenes de sofosbuvir en 21 estudios, demostró una RVS combinada de 97% (12/24), con una tasa de eventos adversos graves de 4.8%. Los pacientes cirróticos y sin cirrosis alcanzaron tasas de RVS comparables (11).

En noviembre de 2019, la FDA rectificó sus recomendaciones para los regímenes que contienen sofosbuvir, y permi-

tió su utilización en pacientes con enfermedad renal, incluidos aquellos con una TFG ≤ 30 ml/min y aquellos en diálisis.

Tratamiento con elbasvir y grazoprevir (C-SURFER)

Elbasvir y grazoprevir son metabolizados principalmente por vía hepática y su eliminación renal es mínima. El ensayo C-SURFER evaluó la seguridad y la eficacia durante 12 semanas de medicación con la combinación diaria de dosis fija de elbasvir (50mg)/grazoprevir (100 mg), en comparación con placebo entre pacientes de genotipo 1 con ERC estadios 4 o 5 (TFG <30 ml/min/1.73 m²). En esta cohorte, 80% de los participantes era no experimentado al tratamiento y 76% estaba en hemodiálisis. De los 116 pacientes que completaron tratamiento, 115 (99.2%) obtuvieron una RVS12. El perfil de seguridad observado de los pacientes que recibieron tratamiento fue comparable al del grupo placebo (12-13).

Tratamiento con glecaprevir y pibrentasvir (EXPEDITION-4)

Este estudio abierto fase 3 evaluó la seguridad y la eficacia durante 12 semanas de medicación con glecaprevir/pibrentasvir con VHC de todos los genotipos y ERC avanzada, de los cuales 88% tenía enfermedad renal estadio 5 y 82% estaba en hemodiálisis. De los participantes, 52% era genotipo 1, 19% tenía cirrosis compensada y 42% había recibido tratamiento previo (salvo dos con terapia basada en IFN). La RVS12 fue de 98%.

En el estudio EXPEDITION-5, estudio fase 3, donde se evaluó la seguridad y la eficacia de la administración de una dosis fija de ocho, 12 y 16 semanas en pacientes con todos los genotipos y ERC estadios 3b, 4 o 5. La mayoría de los participantes recibió tratamiento durante ocho semanas, con una RVS12 de 97% (14).

La ribavirina en combinación con agentes antivirales directos en pacientes con ERC se utiliza únicamente en situaciones especiales: en combinación con ledipasvir y sofosbuvir, en pacientes con cirrosis descompensada y en pacientes genotipo 1 que estén recibiendo tratamiento con elbasvir/grazoprevir, con una resistencia asociada de sustitución al NS5A para elbasvir. En pacientes con una TFG de entre 30-50 ml/min/1.73 m² se recomienda reducir la dosis a 200 mg alternado con 400 mg en días alternos. La dosis en pacientes con una TFG <30 ml/min/1.73 m² debe

ser de 200 mg/día, y se debe suspender si la hemoglobina cae por debajo 8.5 g/dl (15).

Tratamiento de VHC en pacientes coinfectados con VHB

La incidencia de coinfección VHB/VHC ocurre en entre dos a 10% de pacientes con infección crónica por VHC. En Asia, África subsahariana y Sudamérica se ha reportado una incidencia de coinfección VHB/VHC hasta de 25% (16). La coinfección VHC/VHB se asocia con mayor riesgo de fibrosis avanzada F3-F4 (84.6%), en comparación con pacientes monoinfectados por VHC (29.9%), así como mayor riesgo de cirrosis, descompensación hepática, hepatocarcinoma y trasplante hepático (17-18). Factores como la edad >50 años, sexo masculino, uso de drogas, número de parejas sexuales e infección por VIH son factores de riesgo para coinfección VHB/VHC (16).

Se recomienda realizar determinación de HBsAg, anti-HBc total y anti-HBs en todos los pacientes infectados por VHC, para conocer la presencia de coinfección con VHB o VHB oculta (HBsAg negativo, anti-HBc positivo y ADN VHB detectable). Debido a un fenómeno de inhibición recíproca, debe realizarse determinación de ARN de VHC y ADN VHB para saber cuál es el virus predominante, que en la mayor parte de los casos es el VHC (17).

En pacientes coinfectados por VHB, la actividad viral se debe determinar con niveles de ARN-VHC y ADN-VHB. Si el ARN del VHC es detectable, debe iniciarse tratamiento con AAD. Si se detecta ADN de VHB, el tratamiento deberá ser determinado por niveles de ADN y ALT de acuerdo con los lineamientos de tratamiento para pacientes monoinfectados por VHB. El tratamiento de un virus puede desencadenar cambios en la actividad del otro virus, por lo que el monitoreo antes y después de iniciarlo es necesario para evaluar la actividad viral (19). En la era del IFN, el tratamiento de elección para los pacientes coinfectados con VHB y VHC era pegIFN y ribavirina durante 24-48 semanas, según el genotipo del VHC, con tasas moderadas-altas de erradicación y supresión viral con esta combinación. Sin embargo, se ha reportado un rebote de ADN VHB después de una disminución inicial, así como aumento en la replicación de VHB en pacientes con VHB indetectable antes del tratamiento con pegIFN y ribavirina (20-21).

En los pacientes coinfectados por VHB-VHC con cirrosis o aquellos que cumplan criterios para comenzar tra-

tamiento de VHB, la terapia antiviral contra el VHB debe iniciarse al mismo tiempo que la terapia con AAD (19). Entecavir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF) son los antivirales recomendados.

Se ha reportado que la terapia con AAD contra el VHC aumenta los niveles de ADN del VHB en pacientes con HBsAg positivo y produce elevación de ALT de forma concurrente con reactivación del VHB, a pesar de que la frecuencia de descompensación y la insuficiencia hepática son muy bajas (20). La mayoría de los eventos de reactivación notificados (ALT elevada con ADN del VHB elevado) ocurrió entre las cuatro y 12 semanas de tratamiento con AAD.

Los pacientes HBsAg positivos tienen riesgo de presentar brotes de ADN VHB y ALT con la terapia con AAD, por lo que el monitoreo con niveles de ADN VHB cada 4-8 semanas durante el tratamiento y tres meses después está indicado en aquellos que no cumplan criterios de tratamiento para VHB.

Para pacientes HBsAg negativos y anti-HBc positivos con infección crónica por VHC, la monitorización con niveles de ALT es razonable, y se recomienda realizar pruebas de HBsAg y ADN del VHB si los niveles de ALT no se normalizan o aumentan, sin importar que los niveles de ARN VHC disminuyan o sean indetectables. Se debe iniciar terapia antiviral para VHB si hay evidencia de reactivación (incremento de ADN VHB basal).

Los pacientes HBsAg negativos, anti-HBc positivos con infección por VHC tienen muy bajo riesgo de reactivación con la terapia con AAD, por lo que se recomienda reservar las determinaciones de ADN-VHB y HBsAg para pacientes con elevación de ALT durante y después del tratamiento. No se conocen interacciones entre los antivirales del VHB (entecavir, TDF o TAF) y los AAD aprobados para el VHC. En los pacientes triplemente infectados con VIH, VHB y VHC, existen más oportunidades de interacciones farmacológicas y se recomienda una revisión cuidadosa de la terapia antirretroviral antes de iniciar la terapia contra el VHC o el VHB.

El tratamiento para los pacientes coinfectados VHC/VHB es el mismo que el recomendado en las guías para aquellos monoinfectados con VHC.

Tratamiento de VHC en pacientes coinfectados por VIH

Los pacientes coinfectados por VIH/VHC padecen mayor morbimortalidad relacionada con el hígado, disfunción

orgánica no relacionada con el hígado y mortalidad en general, en comparación con los pacientes mono infectados por VHC (21). Incluso en la era de terapia antirretroviral altamente efectiva contra el VIH, la infección por VIH se asocia, independientemente, con fibrosis hepática avanzada y cirrosis en pacientes coinfectados VIH/VHC (22). Por ello, debe priorizarse el tratamiento del VHC en este grupo. Si el tratamiento para VHC es retrasado por cualquier motivo, se debe monitorizar la progresión de la enfermedad hepática de acuerdo con los lineamientos.

Con la disponibilidad de AAD para el VHC, la eficacia y las tasas de eventos adversos entre las personas con VIH / VHC, las coinfecciones son similares a las observadas con la mono infección por VHC (23). Sin embargo, debido a las interacciones farmacológicas reportadas entre AAD y antirretrovirales, se debe mantener atención y vigilancia de posibles reacciones indeseables.

Recomendaciones relacionadas con interacciones farmacológicas con tratamiento para VHC y medicamentos antirretrovirales para VIH

- **Combinación con dosis fija diaria de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg).** Sofosbuvir/velpatasvir se puede usar con la mayoría de los antirretrovirales, excepto con efavirenz, etravirina o nevirapina. Debido a que los niveles de tenofovir (cuando se administra como TDF) pueden aumentar con sofosbuvir/velpatasvir, el uso concomitante obliga a considerar la función renal y debe ser evitado en pacientes con TFG <60 mL/min/1.73 m². Debido a la experiencia con esta combinación es limitada, se recomienda monitorización renal en pacientes sometidos a tratamiento con TDF y cobicistat o ritonavir con sofosbuvir/velpatasvir. TAF puede ser una alternativa al TDF durante la administración de sofosbuvir/velpatasvir, para pacientes que toman cobicistat o ritonavir como parte de su terapia antirretroviral.
- **Combinación con dosis fija diaria de ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg).** Ledipasvir/sofosbuvir se puede usar con la mayoría de los antirretrovirales. Debido a que esta terapia aumenta los niveles séricos de tenofovir cuando se administra como TDF, el uso concomitante obliga a considerar

la función renal y debe evitarse en pacientes con TFG <60 ml/min/1.73 m². Los niveles absolutos de tenofovir suelen ser elevados y pueden superar la exposición, por lo que se han establecido datos de seguridad renal cuando se administra TDF con ritonavir o cobicistat. Por este motivo es necesario realizar monitoreo de la función renal durante el periodo de tratamiento, siendo TAF una alternativa al TDF durante el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir para pacientes que toman cobicistat o ritonavir como parte de su terapia antirretroviral.

- **Combinación con dosis fija diaria de la combinación de sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100 mg).** Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir deben usarse con medicamentos antirretrovirales con los que no se hayan identificado interacciones sustanciales: abacavir, bictegravir, dolutegravir, doravirina, emtricitabina, lamivudina, maraviroc, raltegravir, rilpivirina y taf. Dado el aumento del auc de voxilaprevir con la coadministración de darunavir/ritonavir o elvitegravir/cobicistat, y la falta de datos clínicos sobre seguridad, se recomienda monitoreo de toxicidad hepática. La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir tiene el potencial de incrementar niveles séricos de tenofovir cuando se administra como tdf, por lo que se recomienda monitoreo de la función renal y evitar su administración con TFG <60 ml/min/1.73 m² (24).

Manejo de pacientes con tratamiento previo fallido con agentes antivirales directos

El tratamiento del VHC con la combinación de dos o más agentes antivirales directos tiene como resultado la obtención de una RVS12 hasta en más de 98%. Sin embargo, existen pacientes que no responden y desarrollan variantes de resistencia al tratamiento, por lo que requieren ser tratados de nueva cuenta. Es muy importante determinar cuál fue el tratamiento que falló, así como el genotipo, ya que esta falla al tratamiento ocurre con mayor frecuencia en los genotipos 1a y 3.

En el estudio fase 3 POLARIS-1 se evaluó la combinación en pacientes con recaída o tratamiento fallido con agentes antivirales directos, mientras que en el POLARIS-4 se evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12

Tabla 1. Esquemas no recomendados en pacientes coinfectados con VIH/VHC.

NO RECOMENDADOS	Grado
No se recomienda interrumpir la terapia antirretroviral para permitir tratamiento del VHC.	III, A
Elbasvir / grazoprevir no debe usarse con cobicistat, efavirenz, etravirina, nevirapina o cualquier inhibidor de la proteasa para VIH.	III, B
Glecaprevir/pibrentasvir no debe usarse con atazanavir, efavirenz, etravirina, nevirapina o regímenes antirretrovirales que contengan ritonavir.	III, B
Sofosbuvir/velpatasvir/voxelaprevir no debe usarse con efavirenz, etravirina, nevirapina, ritonavir potenciado con atazanavir o lopinavir potenciado con ritonavir.	III, B
Los regímenes basados en sofosbuvir no deben usarse con tipranavir.	III, B
Sofosbuvir/velpatasvir no debe usarse con efavirenz, etravirina o nevirapina.	III, B
La ribavirina no debe usarse con didanosina, estavudina o zidovudina.	III, B

Modificado de las guías AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. *Hepatitis C Guidance 2018*.

semanas en comparación con sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes tratamiento fallido, en el que se utilizó un inhibidor NS5A. En este estudio se observó una RVS12 en 97% de los casos en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir/voxelaprevir en comparación con 90% en el grupo sofosbuvir/velpatasvir. En el estudio POLARIS-1 se trató de nueva cuenta a pacientes en los que se usó un inhibidor NS5A (no se incluyó a pacientes tratados con glecaprevir, ya que no estaba aún disponible). En este estudio todos los pacientes recibieron la combinación sofosbuvir/velpatasvir / voxelaprevir durante 12 semanas con una RVS12 de 96% (99% en pacientes sin cirrosis y 93% en pacientes con cirrosis). En ambos estudios, las fallas ocurrieron principalmente en los genotipos 1a y 3 (26).

En el estudio MAGELLAN-3 se evaluó el tratamiento de pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes antivirales directos de tercera generación. Se evaluaron dos brazos, uno de 12 semanas y otro de 16 semanas de tratamiento con la combinación de glecaprevir/sofosbuvir/ribavirina. En el brazo de 12 semanas, la RVS12 fue de 100%; mientras que en el de 16 semanas, la RVS fue de 95%, por lo que se recomienda el tratamiento durante 16 semanas (27).

En otro estudio se utilizó la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxelaprevir para tratar a pacientes en los anteriormente falló el tratamiento con glecaprevir. En esta cohorte, 13 pacientes eran genotipo 1a y 18 pacientes genotipo 3a. Se observó una RVS12 en 94% de los pacientes (28). No existen estudios para determinar un nuevo tratamiento adecuado en pacientes en los que ya falló el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxelaprevir. Se pueden considerar esquemas de sofosbuvir/velpatasvir/voxelaprevir con ribavirina ajustada al peso por 24 semanas o glecaprevir/sofosbuvir con ribavirina ajustada al peso por 16 semanas.

Tratamiento de VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular

El tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular es un tema acerca del cual todavía existen muchas preguntas sin respuesta, estas incluyen: ¿cuándo dar el tratamiento?, ¿qué efecto tiene el tratamiento en la condición de los pacientes?, ¿cuál es la probabilidad de respuesta? Por esta razón, el tratamiento en este grupo de pacientes se debe llevar a cabo dependiendo de las características de cada caso. Los regímenes de tratamiento con AAD en esta población, por desgracia son significativamente menores, con una RVS de entre 60 a 90% (29).

Esta pobre respuesta se puede deber a mecanismos de escape inmunológico relacionados con el tumor, a la falta de penetración de los agentes antivirales directos, al tumor neoplásico infectado por el VHC y a la alteración en el flujo sanguíneo, que es predominantemente arterial y no portal. Infortunadamente, los pacientes con hepatocarcinoma fueron excluidos de las cortes en los estudios originales, por lo que no hay suficiente información. Existe también controversia acerca de cuándo tratar a un paciente con hepatocarcinoma y que es candidato a trasplante. Los esquemas para utilizar en este momento no son diferentes a los recomendados.

- Coadministración segura
- Recomendación de cambio de dosis o monitoreo adicional
- La combinación debe ser evitada

		Ledipasvir/ Sofosbuvir (ldv/sof)	Sofosbuvir/ Velpatasvir (sof/vel)	Elbasvir/ Grazoprevir (elb/grz)	Glecaprevir/ Pibrentasvir (gle/pib)	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (sof/vel/vox)
Inhibidores de proteasa	Potenciado Atazanavir	A	A			
	Potenciado Darunavir	A	A			
	Potenciado Lopinavir	NI, A	A			NI
NNRTIs	Doravirina		NI		NI	NI
	Efavirenz				NI	NI
	Rilpivirina					
	Etravirina	NI	NI	NI	NI	NI
Inhibidores de Integrasa	Bictegravir			NI	NI	
	Cobicistat-potenciado elvitegravir	C	C			C
	Dolutegravir					NI
	Raltegravir					NI
	Maraviroc	NI	NI	NI	NI	NI
NRTIs	Abacavir		NI	NI		NI
	Emtricitabina					
	Lamivudina		NI	NI		NI
	Tenofovir disoproxil fumarato	B, C	B, C			C, D
	Tenofovir alafenamida	D	D	NI		D

NI: No información.

A: Precaución únicamente con tenofovir disoproxil fumarato.

B: Incremento en tenofovir depende del agente antirretroviral concomitante administrado.

C: Evitar tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con TFG <60 ml/min; concentraciones de tenofovir pueden exceder lo establecido en la información de seguridad renal en pacientes con esquemas que contengan ritonavir o cobicistat.

D: Estudiado como parte de combinaciones con dosis fija de ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir con taf, emtricitabina, elvitegravir y cobicistat.

Modificado de las guías AASLD-*IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance* 2018.

Referencias

1. Rogal SS, Yan P, Rimland D, *et al.* Electronically retrieved cohort of HCV infected veterans study group. Incidence and progression of chronic kidney disease after hepatitis C seroconversion: results from ERCHIVES. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(3): 930-936.
2. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(12): 3801-3813.
3. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(12): 3801-3813.
4. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, *et al.* Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100790.
5. Söderholm J, Millbourn C, Büsch K, *et al.* Higher risk of renal disease in chronic hepatitis C patients: Antiviral therapy survival benefit in patients on hemodialysis. *J Hepatol.* 2018; 68(5): 904-911.
6. Li J, Gordon SC, Rupp LB, *et al.* Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49(5): 599-608.
7. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016; 36: 807-16.
8. Lawitz E., Landis C, Maliakkal B, *et al.* Safety and efficacy of treatment with once daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV infected patients with severe renal impairment. *The Liver Meeting.* Boston, MA; 2017.
9. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, *et al.* Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol.* 2019; pii: S0168-8278(19): 30343-5.
10. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, *et al.* Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol.* 2019; pii: S0168-8278(19): 30343-5.

11. Li M, Chen J, Fang Z, Li Y, Lin Q. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2019; 16(1): 34.
12. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, *et al.* Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(8): 585-594.
13. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1537-1545.
14. E, Lawitz E, Pugatch D, *et al.* Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1448-55.
15. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, *et al.* Efficacy of directacting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1590-8.
16. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 512-20.
17. Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, *et al.* Advances in the treatment of hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15: 1337-49.
18. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, *et al.* Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer*. 1994; 74: 2442-8.
19. Lawitz EJ, Membreno FE. Response-guided therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Current status and future prospects. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29: 1574-81.

20. Chen J, Florian J, Carter W, *et al.* Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1450-5.e2.
21. Chen TY, Ding EL, Seage-Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in hiv-infected persons is unrelated to hiv disease progression. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(10): 1605-1615.
22. De Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castera L, Vispo ME, *et al.* Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat*. 2008; 15(6): 427-433.
23. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, *et al.* Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the expedition-2 study. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(7): 1010-1017.
24. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30; 67(10): 1477-1492.
25. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, *et al.* The Mexican consensus on the treatment of hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018 Jul-Sep; 83(3): 275-324.
26. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, *et al.* Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1; 376(22): 2134-2146.
27. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, *et al.* Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2019 May; 70(5): 1019-1023.
28. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures with Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. *Am J Gastroenterol*. 2019 Sep; 114(9): 1550-1552.
29. Kushner T, Dieterich D, Saberi B. Direct-acting antiviral treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34: 1-8.



Hepatitis viral B y C en niños

Judith Flores Calderón



Introducción

Las hepatitis infecciosas en la infancia pueden tener múltiples etiologías, dentro de estas las hepatitis virales especialmente la hepatitis por virus B (HVB) y la hepatitis por virus C (HVC) son un problema de Salud Mundial; en México el registro de Hepatitis Virales del Sistema Único para la Investigación Epidemiológica de la Secretaría de Salud en 2020 reportó una incidencia de hepatitis por HVB de 0.68/100 mil habitantes y del virus de la HVC 1.88/ 100 mil habitantes. Estas dos enfermedades infecciosas pueden evolucionar a la cronicidad, ser causa de cirrosis hepática y cáncer hepatocelular (CHC); la hepatitis B puede prevenirse y ambas son susceptibles a tratamiento médico (1).

Hepatitis por virus B

La infección por virus de la VHB afecta alrededor de 360 millones de personas en el mundo. Se estima una prevalencia global de 1.3% en niños alrededor de los 5 años. Según datos del CDC el 42% de las hepatitis B crónicas del adulto se adquirieron durante la infancia. México se ha considerado como una zona de baja endemia (< 2%), los genotipos H y G son los que se han identificado predominantemente; aún y cuando es probable que existan más casos no identificados, la incidencia de la infección por HVB ha disminuido en forma importante desde que se inició la vacunación (2, 3).

La infección es causada por el VHB, pertenece a la familia de los *hepadnavirus*; es un virus que mide 42 nm de diámetro, contiene una doble cadena de DNA formada por unos 3200 nucleótidos, contiene los genes que sintetizan proteínas con función antigénica: el gen S (proteína s) o AgHBs; el gen C (proteína C y E) o antígenos core (AgHBc) y E (AgHBe) y el gen P, que interviene en la producción de la polimerasa viral. Estos antígenos al ponerse en contacto con el huésped desencadenan una respuesta inmune con la producción de sus respectivos anticuerpos, indispensables para el diagnóstico se-

Tabla 1. Pruebas de escrutinio para el diagnóstico de hepatitis B.

MARCADOR SEROLÓGICO			INTERPRETACIÓN	CONDUCTA
AgHBs	Anti-HBc	Anti-HBs		
+	+	-	Hepatitis B crónica	Pruebas adicionales: AgHBe y carga viral. Evaluar tratamiento
-	+	+	Infección pasada o resuelta	No requiere tratamiento, excepto en pacientes con inmunosupresión
-	+	-	Infección pasada, resuelta o falso positivo	Carga viral si es inmunocomprometido
-	-	+	Estado de inmunidad	No requiere más pruebas

rológico. Se conocen ocho genotipos del VHB (A-H) con diferentes implicaciones en el pronóstico y respuesta a tratamiento (3, 4).

El modo de transmisión con mayor riesgo de adquirir HVB es de madre a hijo en el momento del parto o en el período perinatal por el contacto con sangre o secreciones maternas portadoras del AgHBs, incrementándose el riesgo de infección hasta un 80 a 90% si la madre es positiva al AgHBe, este último es un indicador de replicación viral activa. Otros factores son el contagio intravenoso por drogas, derivados sanguíneos, contactos sexuales y contacto con portadores crónicos. La infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad de la adquisición; se presenta en un 90% de recién nacidos de madres infectadas, 20% a 50% en los que se adquiere antes de los 5 años y un 5%-10% en adolescentes (4).

La infección por VHB tiene un período de incubación de 90 días (30 a 150 días); la enfermedad aguda es de leve a moderada, en un 5-15% se presentan signos y síntomas similares a otras hepatitis virales y tiene un curso más corto que en el adulto. La ictericia puede no ser aparente o bien persistir por muchas semanas y las manifestaciones extrahepáticas son raras; de un 0.1 a 0.5% de los casos pueden desarrollar falla hepática aguda (5).

Las formas crónicas por lo general son asintomáticas, con cambios histológicos leves; la detección de la enfermedad habitualmente se realiza al encontrar hepatomegalia en un examen de rutina, por hallazgo de elevación de transaminasas o durante la vigilancia epidemiológica

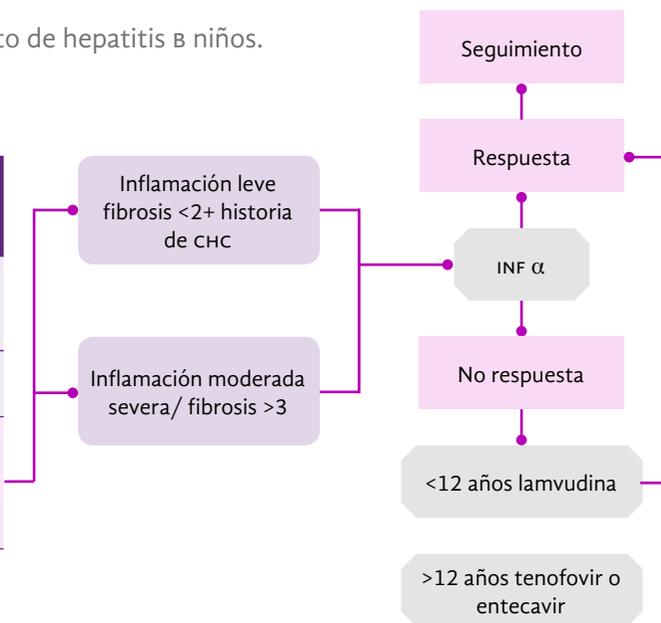
ante un familiar infectado. En general la evolución es con pocas o nulas manifestaciones clínicas, rara vez durante la infancia evolucionan a cirrosis (<3%) o CHC (<0.3%), sin embargo, se ha reportado que de un 1.7 a 4.5% alrededor de la segunda década de la vida presentan cirrosis; un pequeño porcentaje, pueden presentar manifestaciones extrahepáticas, como glomerulonefritis membranosa o lesiones en la piel (Síndrome de Gianotti-Crosti) (5, 6).

El diagnóstico serológico de la infección por VHB se hace mediante la determinación del antígeno de superficie (AgHBS), antígeno e (AgHBe) y sus respectivos anticuerpos, anti-HBe y anti-HBs. El antígeno core (AgHBc) se encuentra en el hepatocito y no se detecta en suero, pero sí sus anticuerpos el anti-HBc de tipo IgM y el del tipo IgG. En forma inicial para el escrutinio y decidir la conducta se recomienda la determinación del AgHBs, anti-HBc y el anti-AgHBs (Tabla 1). La carga viral mediante la determinación del ADN del HBV por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se utiliza para conocer el grado de replicación viral, decidir tratamiento y evaluar la respuesta (5, 7).

La infección aguda por VHB puede resolverse y crear inmunidad (seroconversión del AgHBs a anti-HBs) o persistir desarrollando infección crónica cuando va más allá de los seis meses de evolución y se caracteriza por cuatro diferentes fases o fenotipos clínicos que reflejan el equilibrio entre la replicación viral y estado inmune del huésped.

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de hepatitis B niños.

ALT	AgHBe	Carga viral	Fase	Conducta
N	+	>20,000	Inmuno tolerante	Vigilancia
	Neg	<20,000	Inactiva	
↑	+	>20,000	Activa	BIOPSIA
	Neg	<20,000	Reactivación	



1. La fase de inmunotolerancia se presenta frecuentemente tras la infección perinatal, persistiendo hasta la pubertad y adolescencia; se caracteriza por tener el AgHBe positivo, niveles muy elevados de ADN-VHB, sin evidencia de inflamación hepática y niveles séricos de alanino aminotransferasa (ALT) normales. En estos casos la progresión de la enfermedad es mínima y estable por años, pero con alta posibilidad de contagio.
2. La fase immunoactiva se caracteriza por continuar con replicación viral, el AgHBe es positivo, con aumento de los niveles de ALT y del ADN-VHB fluctuantes, así como actividad inflamatoria en la biopsia hepática, por lo que requieren tratamiento.
3. La fase de portador inactivo se caracteriza por la seroconversión del AgHBe a anti-HBe, persisten con AgHBs positivo y en los pocos casos que se presenta la seroconversión del AgHBs a anti-HBs, indicaría resolución de la infección.
4. La fase de reactivación se caracteriza por una replicación baja seguida de reactivación y mutación precorre presentando immunoactividad con AgHBe negativo, la elevación de los niveles de ALT es intermitente o persistente, persiste incremento de los niveles de ADN-VHB y en la biopsia hepática se observan datos de necroinflamación y fibrosis.

La seroconversión espontánea con pérdida del AgHBe y desarrollo de anti-HBe, se puede presentar durante alguna

de estas fases, se ha reportado que ocurre en niños con transmisión perinatal (vertical) en un 70% a 80% de los casos alrededor de los 20 años y en niños infectados en forma horizontal menores de 3 años de edad en menos del 2% por año y en niños mayores a 3 años de un 4 a 5% por año (7-9).

La hepatitis aguda por VHB no requiere de tratamiento y solo medidas sintomáticas, el aislamiento del paciente no es necesario ya que el periodo de mayor contagiosidad tiene lugar en la fase prodrómica, generalmente anterior al diagnóstico. Si el paciente no tiene vacunación previa específica está indicado administrar gammaglobulina hiperinmune (0.03 ml/kg peso intramuscular) dentro de la dos primeras semanas después de la exposición y aplicar esquema de vacunación acortado para hepatitis B (0, 1, 4 meses) (10).

En las formas crónicas el objetivo del tratamiento está dirigido a suprimir la replicación viral, reducir la inflamación hepática y revertir o frenar la fibrosis. La evaluación para iniciar terapia antiviral se debe de realizar en todo niño con elevación persistente de ALT con niveles ≥ 2 veces al valor normal por más de 6 meses, carga viral con niveles de DNA VHB $\geq 20,000$ IU/mL, para aquellos que se encuentren en fase immunoactiva (AgHBe-positivo) o $\geq 2,000$ IU/mL en niños en fase de reactivación (AgHBe-negativo). En todos los casos antes de iniciar tratamiento se recomienda descartar otras causas de elevación de ALT e investigar historia familiar de cirrosis o CHC. La biopsia hepática está indicada para evaluar el grado de progresión de la enfermedad y es de ayuda para la decisión de tratar

sobre todo cuando hay necroinflamación de moderada a severa y fibrosis (Figura 1) (4, 5, 7).

La FDA ha autorizado cinco fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica por HBV según la edad; el interferón alfa (INF- α) en niños > 1 año edad; los análogos nucleósidos: la lamivudina en niños mayores de 3 años, y el entecavir en mayores de 2 años; los análogos nucleótidos: el adefovir y tenofovir, ambos para niños con edad mayor a 12 años. La respuesta al tratamiento se ha definido en términos de normalización de transaminasas y ausencia de replicación viral (desaparición del AgHBe, seroconversión anti-HBe y negativización de la carga viral (ADN-HBV sérico negativo) (4, 7).

Las recomendaciones para el inicio de la terapia en niños es la administración de Interferón alfa (INF- α), con este medicamento se puede lograr una remisión bioquímica y serológica por arriba del 50% cuando se combina con la administración de ribavirina; aún y cuando el INF- α provoca eventos adversos estos, son habitualmente controlables y no se ha asociado con resistencia viral. En un estudio reciente, el INF pegilado (PEG INF) por 48 semanas versus placebo, mostro una respuesta viral de 28.7 *vs* 2.0% ($p < 0.001$) en niños entre 3 a 17 años edad (11, 12).

Los análogos nucleótidos tenofovir y adefovir se han empleado para el tratamiento de HVB en niños mayores a 12 años. La administración de tenofovir comparado con placebo a 72 semanas se reportó con una respuesta virológica (HBV DNA <400 copias/mL) de 89% *vs* 0% ($p < 0.001$), en ningún caso se documentó desarrollo de resistencia viral (13).

El tratamiento con adenofovir dipivoxil en un estudio realizado en niños mayores de 12 años comparado con placebo por 48 semanas, mostró respuesta viral (DNA VHB <1,000 copias/mL y normalización de ALT) de 23% versus 0% ($p = 0.007$); en ese mismo estudio se trataron niños menores de 12 años; la respuesta viral no fue diferente al placebo, 17% versus 0% en niños de 7 a 11 años y de 13% *vs* 8% en niños entre 2 y 6 años. En ningún caso se documentó resistencia viral (14).

Los análogos nucleósidos son medicamentos que deben considerarse de segunda elección. La lamivudina se ha asociado a alta resistencia viral; el entecavir ha mostrado en adolescentes una mejor tasa de respuesta viral con la ventaja de tener resistencia viral poco probable. La eficacia de respuesta con el entecavir se reportó en un estudio controlado de 49% *vs* 3.3% ($p < 0.0001$). En aquellos niños >12 años con hepatitis y fibrosis moderada que desarrollan

resistencia viral por lamivudina se ha recomendado tratar con entecavir o tenofovir (15).

La duración de la terapia con INF- α es de 6 meses y con los antivirales orales varía entre 1-4 años. Ningún tratamiento es altamente eficaz.

En la fase de inmunotolerancia, la mayoría de los niños permanecen en esta fase hasta la infancia o adolescencia sin requerir tratamiento; no se ha documentado que exista beneficio de dar tratamiento, tomando en cuenta que pueden desarrollar resistencia antiviral y limitar las opciones de tratamiento en un futuro; excepto, en niños que requieran inmunosupresión (quimioterapia o trasplante) y con cirrosis que pueden ser tratados con tenofovir o entecavir. El seguimiento post-terapia debe realizarse cada tres meses cuando menos un año para vigilar la presencia de viremia recurrente, incrementos de ALT y descompensación clínica (7).

La inmunización del VHB se debe aplicar a todo niño que nace de una madre infectada junto con la inmoglobulina contra la hepatitis B durante las primeras 12 horas de vida lo que puede prevenir en un 90 a 95% de los casos la infección perinatal. Todos los recién nacidos sanos deben recibir el esquema universal iniciando a los dos meses de edad (3 dosis intervalo de 0, 1, 4 meses). La dosis de rescate de la vacuna puede aplicarse entre los 7 y los 18 años de edad (3).

Hepatitis por virus c

La HVC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y necesidad de trasplante hepático. El agente causal es un RNA virus perteneciente a la familia *flaviviridae*; sus proteínas no estructurales (NS3-5) son responsables de la replicación viral. Se han identificado 6 genotipos, con subtipos. En México la prevalencia en adultos es de entre 0.3 y 0.5%, (300 a 500 mil casos con viremia); 70% tienen genotipo 1. A nivel mundial afecta alrededor de 3.5 millones de niños entre 1 y 15 años; la prevalencia en niños varía entre el 0.05%-0.36% en Estados Unidos y en Europa de 1.8% a 5.8%; en México la prevalencia en niños no se conoce (1, 16).

La transmisión de una madre infectada por VHC al recién nacido es de un 5%, el riesgo aumenta con alta carga viral materna de HCV (>6 log₁₀ IU/mL) y en casos coinfección con VIH (22%). Los factores perinatales de riesgo reportados son el tiempo entre ruptura de membranas y

parto mayor a 6 horas, la amniocentesis o estudios invasivos de monitoreo perinatal y drogadicción activa materna. No se ha corroborado que el genotipo, coinfección con VHB, forma de nacimiento (parto o cesárea), la edad gestacional y la lactancia sean factores de riesgo para adquirir la infección. Otras vías de transmisión son la parenteral, sexual, transfusiones de sangre, plasma y derivados. La transmisión intrafamiliar se presenta en un bajo porcentaje. Las formas esporádicas o adquiridas en la comunidad en las que no existe ningún factor de riesgo se han reportado entre un 15-40%. A partir de los noventa las pruebas para el HCV en bancos de sangre ha disminuido la transmisión (16, 17).

La infección por VHC generalmente es asintomática; 25 a 50% normalizan ALT y pierden RNA-VHC a la edad de 4 años, 20% de los casos, presentan datos leves e inespecíficos, en ocasiones ictericia y elevación de transaminasas. El curso clínico en niños es insidioso, progresando lentamente llegando a desarrollar cirrosis y sus manifestaciones clínicas en un 20% alrededor de los 20 años. El CHC puede presentarse en un 4% y llegan a fallecer 3.6% de los casos por descompensación hepática. Las manifestaciones extrahepáticas como la crioglobulinemia, rash y glomerulonefritis, son poco frecuentes y no contraindican el tratamiento (17).

El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos (anti-HCV), su positividad es indicativa de haber contraído la infección por el VHC, sin embargo, se debe corroborar mediante la determinación (RNA-VHC) para el diagnóstico definitivo e iniciar tratamiento y evaluar respuesta al mismo.

Con los medicamentos aprobados en niños para tratar la HVC es necesario identificar el genotipo ya que este tiene implicaciones para decidir la terapia hasta que se aprueben los nuevos medicamentos pangénicos en la edad pediátrica. La evaluación de la progresión de la enfermedad se puede realizar inicialmente con marcadores de fibrosis hepática no invasivos como son la elastografía y el fibrotest, sin embargo, la biopsia hepática es importante para evaluar con certeza el grado de fibrosis y actividad necroinflamatoria, así como la respuesta al tratamiento (16-18).

El tratamiento con el INF- α o PEG IFN por vía subcutánea, en combinación con ribavirina oral fueron los medicamentos inicialmente aprobados para el tratamiento de la HVC en niños mayores de 3 años. La respuesta viral reportada fue del 58% para los genotipos 1 y 4, con dura-

ción de 48 semanas de tratamiento y de un 89% para los genotipos 2 y 3 por 24 semanas. La efectividad media de estas terapias, la presencia de eventos adversos y la aplicación parenteral son factores por los que se ha dejado de utilizar (16).

Actualmente la caracterización de las proteínas no-estructurales del VHC (NS3-5), responsables de la replicación viral han permitido el desarrollo de antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento oral de la infección por VHC. Actualmente se recomienda dar tratamiento con AAD en niños mayores de 3 años, independientemente de la severidad de la enfermedad, y en aquellos con manifestaciones extrahepáticas.

Existen múltiples AAD para el tratamiento de HVC en pacientes adultos; en niños, el ledipasvir/sofosbuvir fue el primer medicamento en aprobarse. La dosis y tiempo de administración puede variar según el genotipo y la condición clínica del paciente, tales como la presencia o no de cirrosis, o tener tratamiento previo (17, 18). Con estos esquemas de tratamiento se ha reportado respuestas virológicas entre el 97 al 100% de los casos tratados (Tabla 2).

Las indicaciones después de suspender el tratamiento, son realizar un control a las 12 semanas con pruebas de función hepática y carga viral; la respuesta viral sostenida se determina cuando la carga viral sea menor a 15 IU/mL. En pacientes en que la biopsia inicial presenta datos de fibrosis, el fibrotest o la elastografía pueden ser útiles para el seguimiento. Los pacientes con cirrosis tienen riesgo de desarrollar CHC por lo que deberá vigilarse cada 6 meses con un ultrasonido hepático y niveles de alfa feto proteína (18).

Como medidas generales deberá revisarse que tenga completo su esquema de vacunación con énfasis en la inmunización para hepatitis B y A. El uso de drogas hepatotóxicas no contraindica el tratamiento pero debe evaluarse el riesgo contra de beneficio en caso de que el paciente requiera de esteroides y quimioterapia. Para el uso de acetaminofén se recomienda adecuar las dosis terapéuticas. En niños que requieran trasplante de órganos sólidos y de médula ósea la terapia la administración de AAD no están contraindicada (16).

Las recomendaciones a la familia para la convivencia con pacientes con HVC son la de informar que esta enfermedad no se transmite por contacto casual, que el niño puede desempeñar sus actividades escolares y recreativas de manera habitual, sin restricciones; los niños deben ser instruidos por personal capacitado para seguir las precauciones universales en casa y escuela, así como utensilios

Tabla 2. Respuesta a tratamiento para la infección de VHC en niños.

Genotipo	n=	Edad años	Medicamento	Duración (sem)	Respuestaviral (%)	Referencia
1	100	12-17	Ledipasvir 90 mg + Sofosbuvir 400 mg	12	98	Balistreri Hepatol 2017; 66: 371-78
1	90	6-11	Ledipasvir 45 mg + Sofosbuvir 200 mg	12	98	Murray J Hepatol 2017; 66: S57-S58
1,3	35	5-18	Sofosbuvir 400 mg + Ribavirina 10-15 mg/kg	24	97	Hashmi J Coll Phys Surg Pak 2017;27:423-6
3	39	12-17	Sofosbuvir 400 mg + Ribavirin 15 mg/kg	24	97	Wirth Hepatol 2017; 66: 1102-10
2	13	12-17	Sofosbuvir 400 mg + Ribavirina 15 mg/kg	12	100	Wirth Hepatol 2017; 66: 1102-10
4	13/18	12-17	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg ± Ribavirina 15 mg/kg	8,12	100	El-Sayed J Hepatol 2017; 66:S178

de uso individual especialmente cepillo dental, rastrillos y corta-uñas. En adolescentes es importante advertir que el consumo de bebidas con alcohol influye en la progresión de la enfermedad (16-19).

En un futuro se espera tener la aprobación de medicamentos pangenotípicos en pacientes pediátricos. Recientemente un reporte preliminar la terapia combinada con glecaprevir (inhibidor de proteasa NS3/4A) y pibrentasvir (inhibidor NS5A) en 47 adolescentes (12-17 años), con genotipos 1, 2, 3 o 4, mostró una respuesta viral sostenida del 100% a las 12 semanas de terminado el tratamiento. Para el 2023 se espera conocer los resultados de otros estudios con Ombitasir/paritaprevir+ritonavir que incluyen niños de 3 a 17 años, genotipo 1a, 1b y 4 con o sin cirrosis; y con desabuvir y ribavirina, en niños con genotipo 1a, tratados durante 12 semanas sin cirrosis y 24 semanas con cirrosis (19, 20).

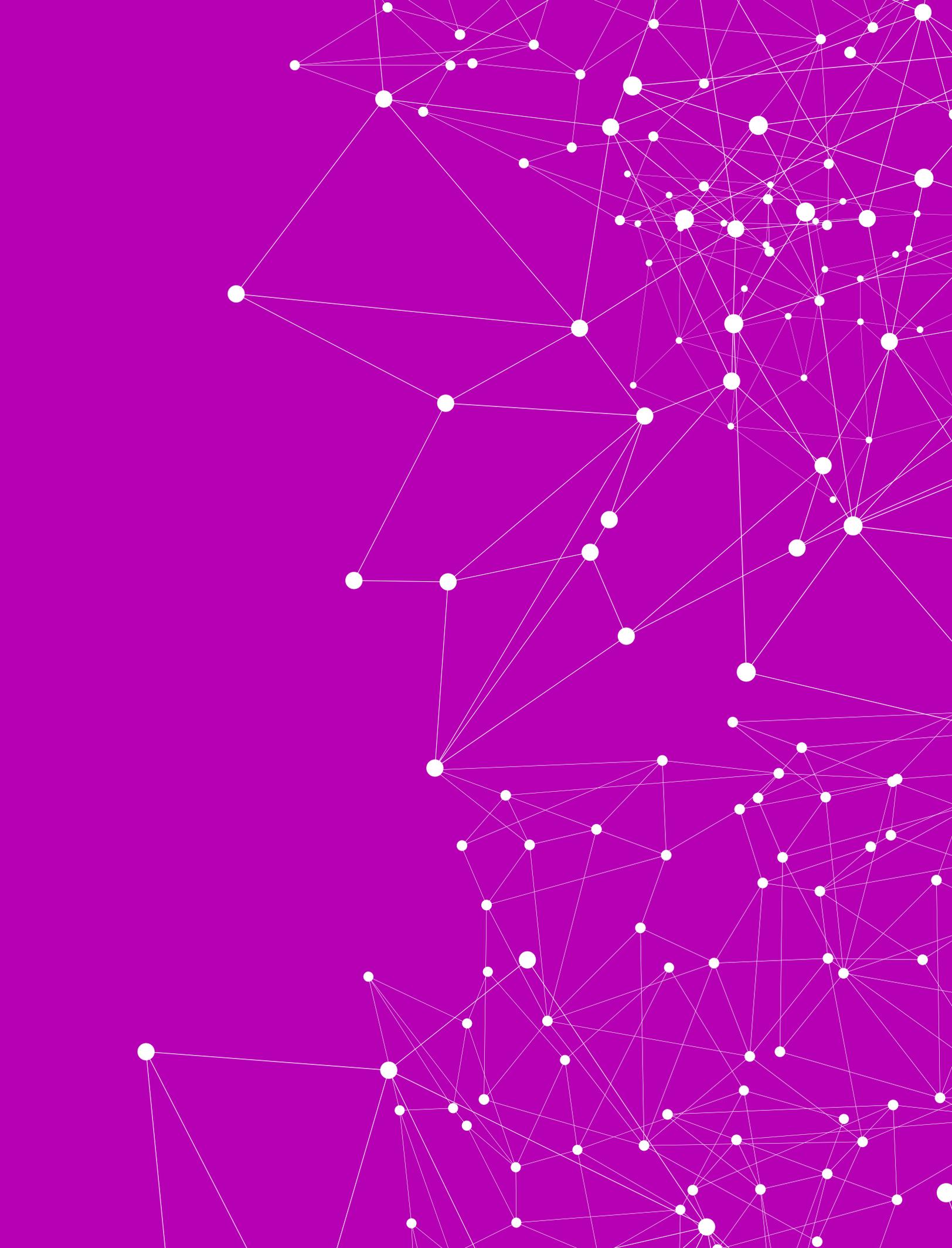
Conclusiones

- La infección por el VHB y VHC es un problema de salud pública a nivel mundial responsables de más del 80% de los casos de CHC.
- La evolución de HVB y HVC en niños es lenta y asintomática, pueden evolucionar a la hepatopatía crónica y manifestarse en edad adulta, por lo que se recomienda buscarlas intencionadamente sobre todo en aquéllos con factores de riesgo.
- Los cambios en el escenario epidemiológico de las hepatitis virales en niños, están en relación con la prevención de la infección del VHB mediante la inmunización, las nuevas opciones terapéuticas para la VHB y VHC y seguramente impactará en su incidencia las estrategias de eliminación para el diagnóstico y tratamiento del VHC en población de riesgo que se han implementado en nuestro país.

Referencias

1. Informes Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales. Dirección General de Epidemiología Secretaría de Salud, <http://www.gob.mx/salud/documentos/informes-sistema-de-vigilancia-epidemiologica-de-las-hepatitis-virales>. 2020.
2. Panduro A, Escobedo G, Fierro N, y cols. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública de México* 2011; 53; Suppl 1: S37-45.
3. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, *et al.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 466-76.
4. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2016; 63: 261-83.
5. Galoppo, MC. Hepatitis B: historia natural: manejo del niño portador asintomático. *Rev Gastrohnutp* 2010; 12: 74-6.
6. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, *et al.* Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987; 22: 1-5.
7. Sokal E, Paganelli M, Wirth S, *et al.* Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59: 814-29.
8. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, *et al.* Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterol* 1990; 99: 805-10.
9. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, *et al.* Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998; 29: 184-90.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, *et al.* Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
11. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, *et al.* Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988-95.
12. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, *et al.* Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: the PEG-B-ACTIVE study. *Hepatology* 2018; 68: 1681-94.
13. Murray K, Szenborn L, Wysocki J, *et al.* Randomized, Placebo-Controlled Trial of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Adolescents with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018-26.
14. Jonas M, Kelly D, Pollack H, *et al.* Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Adefovir Dipivoxil in Children and Adolescents (Age 2 to <18 Years) with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 1863-71.

15. Jonas M, Chang MH, Sokal E, *et al.* Randomized controlled trial of entecavir versus placebo in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377-87.
16. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, *et al.* Treatment of chronic Hepatitis C Virus infection in children. A position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 505-15.
17. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, *et al.* NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-85.
18. Ghany M, Morgan T, Bhattacharya D, Terrault N. Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 477-87.
19. Jonas MM, Lon HK, Rhee S, *et al.* Pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the DORA. *Hepatology* 2020; 71: 456-62.
20. Rosenthal P, Narkewicz MR, Yao BB, *et al.* Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, and Dasabuvir Mini-Tabs Plus Ribavirin for Children Aged 3-11 Years with Hepatitis C Genotype 1a. *Adv Ther* 2020; 37: 3299-310.



Estrategias de eliminación de la hepatitis c

Nayelli Cointa Flores García



Generalidades

La hepatitis C es una de las principales causas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC), asimismo sigue siendo una de las principales indicaciones de trasplante hepático en nuestro país y en el mundo, esto significa que la hepatitis C se relaciona de manera directa no sólo con tasas altas de morbilidad y mortalidad, sino también con deterioro en la calidad de vida de los pacientes y una importante carga económica para el sistema sanitario (1).

En los últimos años, el desarrollo y disponibilidad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) que alcanzan tasas de curación o de respuesta viral sostenida mayores a 95%, que además son pangenotípicos, panfibróticos y tienen muy pocos efectos adversos que son clínicamente poco significativos han convertido la posibilidad de la eliminación de la hepatitis C en un objetivo asequible (2).

Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció en el año 2016 una estrategia global en el sector sanitario en hepatitis virales para lograr su eliminación como problema de salud pública para el año 2030. De acuerdo con dicha estrategia, se define eliminación como una reducción del 80% en las nuevas infecciones por virus de hepatitis C (VHC) y una reducción del 65% en la mortalidad por hepatitis C.

Derivado de este compromiso global, en diversos países se han realizado planes de acción específicos contra la hepatitis C (3). De hecho, en México existe un Programa Nacional de Eliminación de la Hepatitis C, ya que el tratamiento con AAD está disponible y es gratuito para todas las personas que viven con infección crónica por VHC.

Tamizaje de hepatitis c

La prueba de tamizaje de la hepatitis C se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC. Actualmente existen pruebas rápidas que sólo requieren sangre capilar (mediante punción digital), lo que facilita la detección sin necesidad de venopunción. El cribado se debe complementar con la detección del ARN-VHC o carga viral en los casos en los que la prueba de anti-VHC sea positiva (4).

Un elemento importante en relación con el tamizaje para la hepatitis C, se relaciona con la decisión de realizar este cribado en la población en general comprendida por ejemplo dentro de cierto grupo etario (macroeliminación), aunque estas acciones parecieran más costosas que las dirigidas a poblaciones de alto riesgo, también es cierto que pueden permitir el diagnóstico y tratamiento temprano de pacientes asintomáticos, evitando la transmisión subsecuente la infección y las complicaciones de la enfermedad (5).

Otro concepto importante es la microeliminación, que implica perseguir objetivos de eliminación en poblaciones específicas, adaptando las intervenciones a las necesidades de cada población. La microeliminación es menos compleja que las iniciativas a escala nacional.

Las intervenciones de tratamiento y prevención se podrían realizar de manera más eficiente utilizando métodos específicos y debería hacerse la búsqueda activa en grupos de personas con prevalencia elevada de hepatitis C (6).

Las poblaciones que deben ser objetivo en estrategias de microeliminación son fundamentalmente las siguientes:

- a. Usuarios de drogas intravenosas y/o nasales.
- b. Personas privadas de su libertad.
- c. Hombres que tienen sexo con hombres.
- d. Personas en hemodiálisis.
- e. Personas con exposición parenteral/percutánea en sitios no regulados.
- f. Personal de salud y trabajadores de seguridad pública después de exposición de mucosas o con objetos punzocortantes.
- g. Niños nacidos de madres con infección por VHC.
- h. Receptores de transfusiones o de trasplante de órganos antes de 1992.
- i. Inmigrantes procedentes de países de alta prevalencia de hepatitis C.
- j. Personas que viven con VIH (7).

Si bien la búsqueda de una estrategia de microeliminación requiere agrupar a personas con hepatitis C en diferentes poblaciones, algunas personas pertenecen a más de un grupo ya que pueden tener varios factores de riesgo de manera concomitante.

También es importante considerar que un elemento esencial de la eliminación del VHC es la disminución de la transmisión por parte de las personas infectadas que aún no han sido tratadas o que no se han curado.

Por lo tanto, la prevención debe seguir siendo un punto fundamental en cualquier estrategia de eliminación de la hepatitis C (8).

Simplificación del diagnóstico y manejo de la hepatitis c

Usualmente, los circuitos de diagnóstico de la hepatitis C han sido complejos, actualmente es fundamental simplificar no sólo el diagnóstico de la infección, sino también el tratamiento de la enfermedad de una forma sencilla para evitar que estos pacientes se pierdan antes de ser curados, y esto solo se puede conseguir mediante circuitos asistenciales lo más simples posibles.

Asimismo, debe incrementarse el número de personal de salud capacitado para diagnosticar y tratar a los pacientes, ya no sólo especialistas sino médicos de primer contacto.

Para lograrlo, se requiere esencialmente lo siguiente:

- Evaluaciones de alta efectividad en las que se diagnostique la infección por VHC en el menor número de pasos, además se valore el grado de enfermedad hepática (fibrosis) a través de los métodos no invasivos disponibles, que las personas sean atendidas por el especialista sólo en los casos que lo ameriten (pacientes con cirrosis hepática descompensada, personas coinfectadas con hepatitis B y/o VIH, personas con insuficiencia renal) y se les prescriba y dispense la medicación de la forma más rápida y eficiente posible (9).
- Considerar el abordaje y manejo en puntos de atención al paciente, especialmente para poblaciones vulnerables, donde se establezca el diagnóstico de forma rápida y se inicie el tratamiento de manera expedita en el mismo punto de atención.

- En los pacientes con infección por VHC previa que continúan con exposición a factores de riesgo es necesaria la determinación anual de carga viral de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas.

A continuación, se mencionarán algunos ejemplos de modelos de microeliminación en grupos de alto riesgo.

Modelos de eliminación

Personas usuarias de drogas intravenosas (UDIV)

A nivel mundial, la población UDIV representa 23% de las nuevas infecciones por VHC (10), se trata de una población particularmente importante por su alta prevalencia y por la propagación dinámica de la infección. No obstante, debido a que el consumo de drogas intravenosas a menudo está estigmatizado es menos probable que estas personas busquen o acepten ayuda médica. Los sistemas de salud son inflexibles con los lugares y horarios de citas, y están físicamente lejos de las personas.

Existe sin embargo una amplia evidencia de que la población UDIV puede diagnosticarse y tratarse de manera eficaz (11).

Las personas que se inyectan drogas necesitan vías de atención específicas para el diagnóstico y tratamiento del VHC, y estas vías deben basarse en las instalaciones y servicios a los que ya están acudiendo, tal es el caso de los UDIV que ya usan tratamiento de sustitución de opiáceos, así como programas de reducción de daño. También deben buscarse modelos para tratar a las personas que no buscan estos servicios, por ejemplo, gente que vive en albergues o en situación de calle (12).

Personas privadas de su libertad

Los presos en la mayoría de los países tienen una prevalencia mayor de VHC que la población general, pero su acceso al tratamiento es muy limitado (10), principalmente por el uso de drogas, tatuajes no seguros, y actividad sexual no protegida entre otros factores.

Actualmente se estima que, a nivel mundial, aproximadamente el 15% de todas las personas privadas de su

libertad tienen infección crónica por el VHC, y este número es mayor precisamente en regiones en las que hay tasas altas de uso de drogas intravenosas.

Si bien los servicios de reducción de daños como la terapia de sustitución opiode y los programas de dispensación de agujas y jeringas son efectivos para limitar la diseminación de infecciones como VHC y VIH, es importante considerar que la disponibilidad de estas estrategias en los centros de reinserción social varía significativamente entre cada país (13).

Aunque no existen datos epidemiológicos precisos y completos en México, un estudio reciente que incluyó a 3,911 personas de 3 centros penitenciarios masculinos y dos femeninos de Ciudad de México, mostró una prevalencia global de Ac anti VHC de 3.3%, siendo similar en hombres (3.5%) que en mujeres (2.2%) (14).

Se trata de una población vulnerable en la que existen múltiples barreras que impiden la atención oportuna de enfermedades como la hepatitis C.

Las barreras al tratamiento incluyen la falta de pruebas diagnósticas, el estigma social y la falta de disponibilidad de opciones de tratamiento. Las intervenciones frente al VHC, incluido el tratamiento, pueden realizarse de manera segura y efectiva en los centros penitenciarios y deben ser un componente esencial de cualquier estrategia nacional de eliminación (15).

Uno de los elementos angulares para lograr un programa de microeliminación exitoso radica en la educación tanto de la población privada de su libertad como del personal de salud de los centros de reinserción social respecto a los mecanismos de transmisión de la infección y sus implicaciones, así como capacitación para el diagnóstico y manejo adecuado de la infección a través de sistemas como EDUCADS, de manera que los pacientes puedan ser atendidos en el mismo punto de atención a menos que tengan criterios que ameriten atención especializada (16).

Es fundamental que las iniciativas que se dirigen al tratamiento en personas privadas de su libertad incluyan un componente de vinculación al cuidado garantizado y con mecanismos efectivos para transferir la asistencia desde el entorno penitenciario a la comunidad en el momento de la liberación.

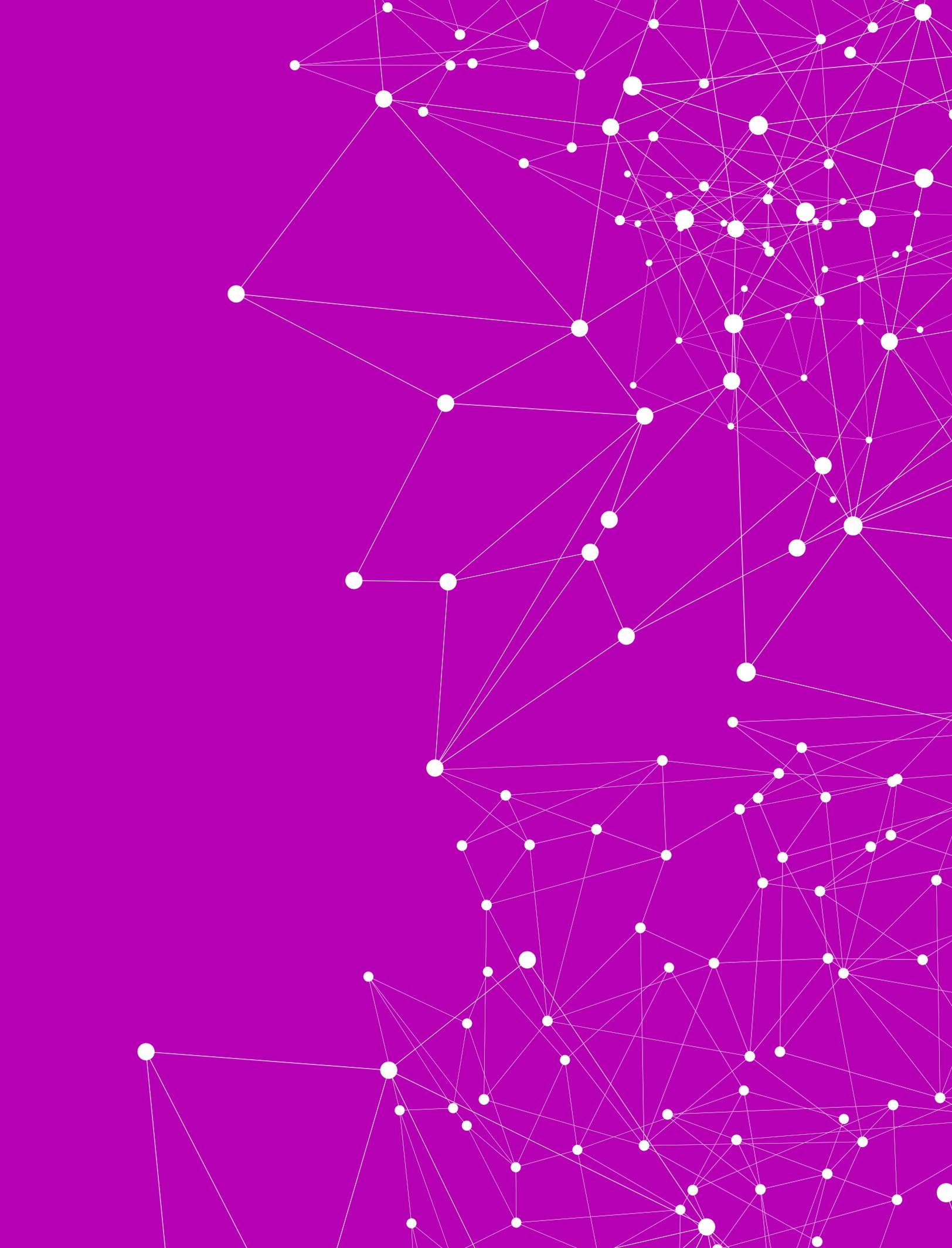
Conclusiones

Lograr la eliminación de la hepatitis C requiere varios elementos, entre ellos, algunos de los más importantes son:

- Incrementar la conciencia y conocimiento de la hepatitis C en el público en general y en el personal de salud.
- Identificar y diagnosticar todos los casos de hepatitis C.
- Tratar y curar a todos los pacientes virémicos y reducir el riesgo de reinfección.
- Es indispensable diseñar y aplicar estrategias de tamizaje con especial foco en los grupos de riesgo.
- Se recomienda proporcionar manejo integral a los pacientes con hepatitis C en el punto de atención y con el menor número de pasos.

Referencias

1. Chen Q, Ayer T, *et al.* Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: a modelling study. *BMJ Open* 2019; 9: e026726.
2. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, *et al.* Accelerating the elimination of viral hepatitis: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 135-84.
3. OMS. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Hacia el fin de las hepatitis víricas. Junio de 2016.
4. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.
5. Cuadrado A, Perello C, Llerena S, *et al.* Design and cost effectiveness of a hepatitis C virus elimination strategy based on an updated epidemiological study (ETHON cohort). *J Hepatol* 2018;(Suppl 1): S164.
6. Schröder SE, Pedrana A, *et al.* Innovative strategies for the elimination of viral hepatitis at a national level: A country case series. *Liver Int.* 2019; 39(10): 1818-1836.
7. Hepatitis C Guidance 2018. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30; 67(10):1477-1492.
8. Tait JM, Wang H, Stephens BP, *et al.* Multidisciplinary managed care networks-Life-saving interventions for hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2017; 24(03): 207-215.
9. Merchante N, Mena de Cea A, *et al.* Prediction of liver stiffness by serum indexes in HCV-infected patients with or without HIV coinfection [poster SAT-428]. EASL. 2019.
10. World Health Organization. Progress Report on Access to Hepatitis C Treatment: Focus on Overcoming Barriers in Low- and Middle-Income Countries. Geneva: World Health Organization, 2018.
11. Leask JD, Dillon JF. Review article: treatment as prevention-targeting people who inject drugs as a pathway towards hepatitis C eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(02): 145-156.
12. Fraser H, Martin NK, *et al.* Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol* 2018; 68(03): 402-411.
13. Bielen *et al.* Harm reduction and viral hepatitis C in European prisons: a cross-sectional survey of 25 countries. *Harm Reduction Journal* (2018) 15: 25.
14. Silverman-Retana O, *et al.* Hepatitis C antibody prevalence among Mexico City prisoners injecting legal and illegal substances. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Dec 1; 181: 140-145.
15. MacDonald R, Akiyama MJ, Kopolow A, *et al.* Feasibility of treating hepatitis C in a transient jail population. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(03): ofx142.
16. Akiyama M, *et al.* Linkage to hepatitis C care after incarceration in jail: a prospective, single arm clinical trial. *BMC Infectious Diseases* (2019) 19: 703.



Hepatitis A: prevención y manejo

Linda Elsa Muñoz Espinosa, Carolina Treviño García



Epidemiología e historia natural

El virus de la hepatitis A (VHA) es un miembro de la familia *picornaviridae* en el género *hepatovirus*. Este se transmite principalmente por vía fecal-oral, ya sea por contacto de persona a persona o por ingestión de alimentos o agua contaminados.

El primer artículo científico relacionado con la seroprevalencia en México fue en 1982 el cual reportó que el 90% de los niños entre 1 y 5 años eran positivos para IgG anti-VHA clasificándose como uno de los más altos a nivel Latinoamérica (1, 2). Actualmente, el porcentaje de seropositividad ha disminuido notablemente: en 2007 se reportaba una positividad del anticuerpo en el 28.7% de los infantes de 1 a 4 años y para 2013 era de 30.9% (3, 4). La edad promedio en la que al menos la mitad de la población mexicana tiene anticuerpos IgG anti-VHA es entre los 15 y 19 años (5).

En 2008 se recomendó el uso de la vacuna contra el VHA en México en poblaciones de riesgo. Sin embargo, no fue hasta 2013 que el Consejo Nacional de Vacunación autorizó el uso de la vacuna monodosis contra el VHA en niños >12 meses, inscritos en estancias infantiles y guarderías del país con el esquema de una dosis (6). Desde entonces, de acuerdo con los datos del INEGI, la incidencia disminuyó en un 25% y la mortalidad por hepatitis aguda tipo A disminuyó en un 66% (7, 8).

En el 2017 se registró la menor incidencia de hepatitis aguda tipo A desde 1990, año en que inició el reporte epidemiológico de esta enfermedad. Durante este año estados altamente industrializados se encontraban en los primeros lugares de casos reportados, similar o incluso superior al número casos reportados en estados con un bajo nivel socioeconómico (7). Esto puede considerarse paradójico puesto que a mayor nivel socioeconómico hay menos factores de riesgo para la infección por el VHA. Precisamente por ello es por lo que los estados no industrializados tienen una menor incidencia: un gran porcentaje de la población se expone al virus en la infancia por lo que desarrollan inmunidad sin presentar síntomas. Por otro lado, en los estados industrializados, en donde los infantes no tienen contacto con el VHA, hay una mayor incidencia puesto que entran en contacto

con el virus en la etapa adulta, cuando comúnmente se desarrolla sintomatología (9).

Después de la ingestión, el virus se absorbe en el tracto gastrointestinal y finalmente llega al hígado donde se replica dentro de los hepatocitos. El VHA se libera y excreta en la bilis regresando, así, al tracto gastrointestinal. Es expulsado por medio de las heces siendo éstas la principal causa de transmisión debido a una alta carga viral. Sin una adecuada higiene el virus ingresa a otro huésped cerrando el ciclo de transmisión fecal-oral.

Tiene un período de incubación de entre de 15 y 50 días con una media de 28 días y los síntomas persisten entre 2 y 8 semanas. Una vez que se resuelve la infección la inmunidad es de por vida. El riesgo de transmisión es mayor durante la fase prodrómica antes de los síntomas o manifestaciones bioquímicas. Las concentraciones séricas del virus se pueden detectar antes de que aumente la concentración de aspartato o alanina aminotransferasas séricas (AST/ALT) (10) (Figura 1).

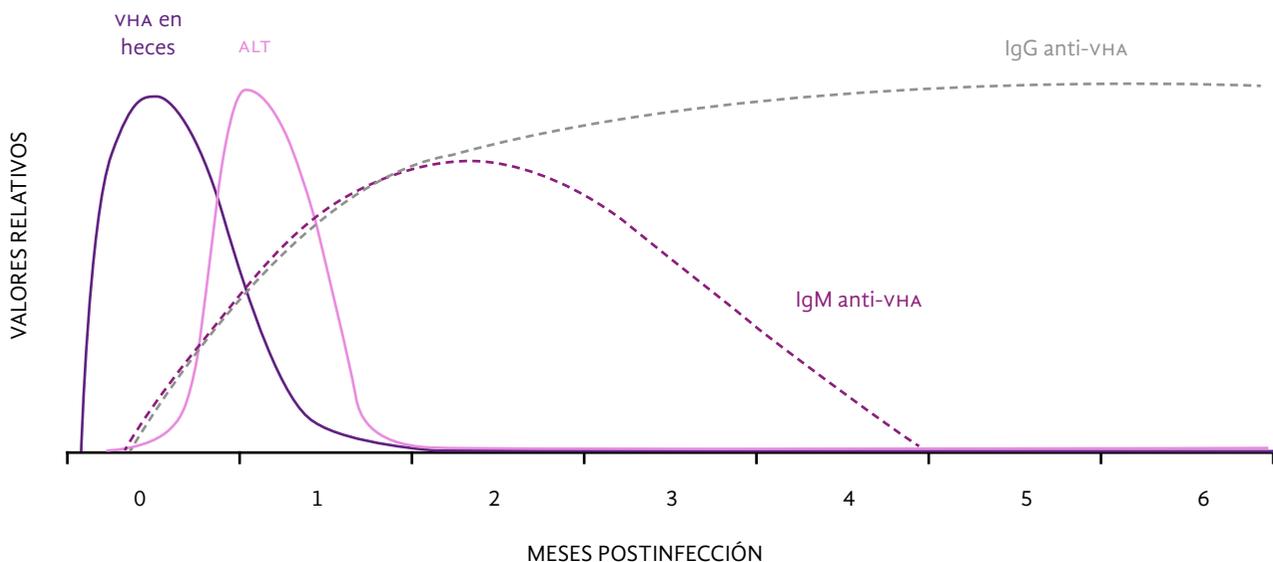
Cuadro clínico y diagnóstico

La infección asintomática o anictérica sin los signos y síntomas clínicos de la hepatitis A es común en niños menores de 6 años; menos del 30% de ellos desarrolla síntomas y alrededor del 10% ictericia (11). La sintomatología sue-

le presentarse como cualquier otra hepatitis viral aguda, comúnmente inicia con síntomas generales como fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, mialgia y malestar. Los síntomas específicos como la ictericia, coluria y acolia pueden estar presentes solo al inicio de la enfermedad o acompañarla. A la exploración física es común el dolor abdominal y la hepatoesplenomegalia (10).

El curso clínico de la enfermedad puede tener cuatro desenlaces: 1) la remisión espontánea, que sucede en más del 90% de las infecciones; 2) colestasis prolongada, del 10 al 20% de los casos en los cuales puede durar más de 6 meses; 3) hepatitis recurrente, presente del 3% al 20% de las infecciones, que en realidad es una fase prolongada; y 4) hepatitis fulminante, la cuál es poco común y ocurre en menos del 1% de los infectados. La colestasis prolongada puede manifestarse como colestasis persistente, con bilirrubina total > 10 mg/dl, niveles de bilirrubina directa mayor al 50% de los niveles de bilirrubina total que se perpetúa por más de 12 semanas posteriores a la infección y las cifras de bilirrubina total pueden alcanzar los 30 mg. Por otro lado, puede manifestarse como colestasis recurrente, también llamada como hepatitis recurrente, en el que se demostró la normalización de los parámetros bioquímicos y un aclaramiento sérico del VHA comprobado con PCR, pero hay reincidencia de las manifestaciones clínicas con replicación viral; la diseminación viral fecal también reaparece (12).

Figura 1. Marcadores virales en la hepatitis aguda de tipo A.



Pueden presentarse manifestaciones extrahepáticas como lesión renal aguda, colecistitis, pancreatitis, derrame pleural o pericárdico, trastornos de la serie roja, artritis reactiva aguda, erupción cutánea y manifestaciones neurológicas. La infección durante el embarazo suele tener un curso benigno; sin embargo, se han reportado contracciones uterinas prematuras asociadas al VHA (10).

Se han identificado factores pronósticos para la severidad de la enfermedad. Un estudio realizado en 770 pacientes con infección por hepatitis aguda tipo A identificó que aquellos pacientes con hepatitis aguda severa (HAS), definida como tiempo de protombina menor al 40% del normal, tenían una carga viral sérica al ingreso un 30% mayor comparación el resto del grupo.

Asimismo, los niveles de ALT, proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), colesterol total y plaquetas fueron significativamente más altos en el grupo HAS. Todos estos, incluyendo la carga viral, edad y creatinina, se identificaron como factores independientes para el desarrollo de HAS (13).

En los estudios de laboratorio evidencia un aumento de la bilirrubina total moderado; la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) se eleva menos de 3 veces el límite superior normal (LSN). La ALT es la que sufre la mayor elevación llegando ser de 10 a 20 veces el LSN.

Por lo general, la elevación de AST suele ser menor en comparación con la ALT. Los casos con hepatitis colestásica pueden tener mayor elevación en bilirrubina directa, FA y GGT que el resto de las hepatitis agudas tipo A. En los estudios de imagen se puede observar hepatomegalia, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar mayor a 3 mm y agrandamiento de los ganglios linfáticos perihepáticos.

Las alteraciones significativas de los tiempos de coagulación, aumento de la bilirrubina sin otros datos de hemólisis y el engrosamiento de la pared vesicular son factores pronósticos de hepatitis viral grave (10).

La detección de IgM anti-VHA en suero confirma el diagnóstico. Sin embargo, entre el 6% y el 11% de los pacientes sintomáticos no muestran una IgM anti-VHA detectable al inicio de la sintomatología por lo que se recomienda repetir el examen de 2 a 5 días después del primero.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas para el VHA es mayor al 95%. Aproximadamente la mitad de los pacientes con hepatitis A no tienen una fuente de infección identificada (11).

Tratamiento

No hay evidencia de tratamiento antiviral disponible para la infección por VHA por lo que se recomienda el manejo meramente de sostén con abundante hidratación, control sintomático de la fiebre con antipiréticos y control de los síntomas gastrointestinales con antieméticos. La inmunoglobulina y la vacuna pueden utilizarse como terapia post-exposición (10).

En caso de colestasis persistente el tratamiento incluye educar al paciente respecto a la historia natural de la enfermedad, dar vigilancia clínica y el tratamiento de sostén previamente mencionado. Las formas colestásicas bifásicas o polifásicas pueden presentarse de forma independiente o simultáneamente en un mismo paciente. Hemos visto que en esta presentación de hepatitis A complicada los pacientes tienen un menor tiempo de evolución y alcanza la mejoría completa cuando hacen reposo.

El uso de esteroides está indicado en los casos con hepatitis prolongada colestásica debido a su eficacia en disminuir el tiempo de evolución. Se puede iniciar con 30 o 40 mg de prednisona y mantener esa dosis de 2 a 3 semanas para posteriormente destetarlo. Un estudio informó el uso de prednisona oral en dosis de 30 mg/día en tres pacientes con colestasis secundaria a infección del VHA.

En los tres casos los pacientes tenían prurito, anorexia y pérdida de peso corporal a pesar del tratamiento sintomático. Los laboratorios reportaban hiperbilirrubinemia (de 19 a 31 mg/dL) persistente de 4 semanas de evolución. La duración del tratamiento con esteroides fue entre 8 y 12 semanas. En los tres pacientes hubo una mejoría gradual con disminución de los valores de bilirrubina de aproximadamente 10 mg/dL semanalmente (13). A pesar de los beneficios de este tipo de terapia, también se ha descrito que puede incrementar el riesgo de presentar una recurrencia en pacientes que no tienen seroconversión a anticuerpos IgG (12).

Si se presenta colestasis recurrente, el manejo sigue siendo medidas generales y tratar la sintomatología. No se ha descrito tratamiento específico, pero el uso de ácido ursodesoxicólico tratar la colestasis y prurito, así como para disminuir el daño hepático causado por la bilis está registrado. Sin embargo, no se han estandarizado las dosis para esta patología. La indicación más frecuente para recetar este medicamento es el prurito intenso (12).

El escenario más desfavorable en el curso de la hepatitis aguda tipo A es la hepatitis fulminante. Cuando

se presenta, el paciente debe ser ingresado, en cuidados intensivos, para terapia de soporte. Se considera que hasta el 50% de estos casos con hepatitis A fulminante pueden recuperarse con terapia de soporte. En niños y jóvenes la hepatitis fulminante se presenta en menos del 1% de los casos, pero su frecuencia puede alcanzar el 14% en adultos mayores de 40 años. Cuando la terapia estándar falla se debe recurrir al trasplante.

El sistema de recirculación absorbente molecular (MARS por sus siglas en inglés) puede utilizarse como un puente al trasplante en los casos que no respondan a la terapia de soporte. Debe iniciarse cuando la síntesis de proteínas se deteriora como sería en caso de hipoalbuminemia, prolongación del INR y falta de elevación de la alfafetoproteína, que indicaría falta de regeneración de hepatocitos.

Pueden monitorearse otras proteínas para evaluar la regeneración hepática como la haptoglobina y, la más importante, el factor V de la coagulación. Cuando este último baja del 12% es un indicador de mal pronóstico por lo que el paciente debe boletarse como urgencia nacional para trasplante hepático. Este debe ser referido tempranamente a un centro de trasplante.

Cuando la albúmina empieza a disminuir y el INR a prolongarse debe de monitorearse cada 12 horas debido a que su persistencia se relaciona con una alta mortalidad en las siguientes 48 a 72 horas. Se realizan los estudios mínimos indispensables para un trasplante debido al corto tiempo disponible para desarrollar el protocolo completo (12).

Prevención

La ruta de infección es principal del VHA es la transmisión fecal oral. Una vez que el virus es excretado del cuerpo este puede sobrevivir por meses a la temperatura ambiente. Este puede llegar a los alimentos por medio de agua contaminada o la manipulación por una persona infectada; hasta la fecha, ninguna investigación ha determinado el punto del cultivo, la cosecha o el procesamiento en que ocurre la contaminación.

La falta de higiene también es un factor importante en la transmisión: el VHA permanece presente en las manos hasta 4 horas después de la inoculación. Una vez en las manos este puede pasar a las superficies, alimentos o, incluso, a otro huésped. Para evitar el contagio es importante la prevención mediante la eliminación de los factores

de riesgo por medio del saneamiento medioambiental e higiene. Es de suma importancia la educación hacia la comunidad en la higiene de manos y los momentos en que debe realizarse: después de ir al baño o cambiar pañales y antes de preparar o comer alimentos.

Reducir el contacto de las manos con alimentos que no requerirán cocción es una medida preventiva razonable. Otra forma de prevención es calentar los alimentos a 85°C o más por lo menos 1 minuto o desinfectarlos con soluciones que contengan amonio cuaternario y/o HCL. Se debe tener especial cuidado en lugares de alto riesgo como guarderías y restaurantes (11).

Profilaxis

Se han desarrollado varias vacunas que contienen el VHA atenuado; actualmente se utilizan dos tipos de vacunas en todo el mundo: vacunas inactivadas y vacunas vivas atenuadas. Ambas son altamente inmunogénicas con desarrollo de anticuerpos neutralizantes en el 94% de los vacunados al mes de la primera dosis; después de la segunda dosis todos los vacunados desarrollan completa inmunidad. La respuesta es menor en pacientes inmunocomprometidos, hepatópatas, trasplantados y ancianos.

Los efectos adversos más frecuentes son dolor en el sitio de inyección, cefalea y/o fiebre. Se recomienda un esquema de dos dosis con la segunda de 6 a 18 meses después de la primera (14). Se inyecta por vía IM en el deltoides (en adultos) o en la cara anterolateral del muslo (infantes) y puede administrarse simultáneamente con otras vacunas. Existe una presentación de la vacuna combinada para el VHA y el virus de la hepatitis B (VHB) de la marca Twinrix la cual está aprobada únicamente para mayores de 17 años.

La vacunación contra el VHA puede inducir IgM anti-VHA detectable, especialmente si la prueba se realiza pocas semanas después de la vacunación. Esta es la razón de que la prueba de detección de anticuerpos deba realizarse únicamente si se tiene la sospecha de infección con presencia de los síntomas, de lo contrario puede haber falsos positivos.

En México contamos con 4 marcas diferentes de vacunas de virus inactivo contra el VHA: VAQTA, HAVRIX, AVAXIM y TWINRIX, esta última es vacuna combinada para hepatitis A y B. En caso de la vacuna VAQTA, existen dos formulaciones aprobadas para diferentes edades: los niños y adolescentes entre 1 y 18 años deben recibir 0.5

ml (25 unidades); los adultos mayores de 18 años reciben 1 ml (50 unidades). HAVRIX también tiene dos formulaciones: de 1 a 18 años reciben 0.5 ml (720 unidades ELISA de VHA inactivado); personas mayores o igual a 19 años reciben 1 ml (1440 unidades ELISA de VHA inactivado). AVAXIM es únicamente para personas de al menos 16 años en dosis de 0.5 ml; no se recomienda el uso en personas menores de 15 años debido a datos insuficientes en pediátricos.

Todas las vacunas monovalentes se administran en dos dosis con un intervalo de 6 a 12 meses entre cada aplicación. TWINRIX se administra solo en personas de 18 o más en dosis de 1 ml (720 unidades ELISA de VHA inactivado y 20 µg HBsAg) en un esquema de 0, 1 y 6 meses. Si se requiere una profilaxis en un tiempo más corto puede administrarse en un esquema de 0, 7 y 21 a 30 días con un refuerzo a los 12 meses para protección a largo plazo (14). Esta vacuna no se puede administrar a pacientes con trasplante de órganos.

Aún se desconoce la duración exacta de la protección contra la infección por el VHA después de la vacunación. Al menos en la población pediátrica se ha demostrado que un esquema completo de vacunación contra la hepatitis A puede causar inmunidad, por lo menos, durante 17 años. Sin embargo, aquellos infantes que fueron vacunados antes del año parecen tener una menor respuesta de anticuerpos. La vacunación contra el VHA no solo reduce la incidencia de hepatitis A en los individuos vacunados, también hay una disminución en aquellos no vacunados indicando un fuerte impacto a nivel social con inmunidad de rebaño (15).

La inmunoglobulina (IG) proporciona protección contra el VHA mediante la transferencia pasiva de anticuerpos con una duración aproximada de 1 a 2 meses. Se indica a personas que van a viajar a lugares endémicos en las siguientes 2 semanas. En estas situaciones no se recomienda la vacunación puesto que el tiempo necesario para crear anticuerpos excede el tiempo en que iniciarán el viaje. También se indica en personas en quienes no está indicada la vacuna y requieren protección inmediata, como niños menores de un año.

Se recomienda una dosis intramuscular de IG a 0.02 ml/kg. En los países endémicos para hepatitis A primero se realiza una prueba de detección de IgG anti-VHA. Si el resultado es negativo significa que la persona no ha tenido contacto con el VHA y es conveniente que reciba la inmunización. En la profilaxis preexposición se recomienda

vacunar a los niños y adolescentes de 2 a 18 años que no se hayan vacunado previamente, personas con hepatopatía crónica y mujeres embarazadas (14).

La profilaxis postexposición está indicada en aquellos individuos que han estado expuestos al VHA en las últimas 2 semanas y que no han sido previamente vacunados. En la población sana entre 1 y 40 años se indica una dosis de la vacuna debido a la rapidez con la que se desarrollan los anticuerpos; la segunda dosis no se requiere como profilaxis postexposición, pero sí para una inmunidad a largo plazo. Para personas mayores de 40 años, inmunocomprometidas y/o con alguna enfermedad hepática crónica se debe administrar una dosis de la vacuna y 0.1ml/kg de IG; ambas se administran de manera simultánea en diferentes áreas anatómicas.

La vacuna combinada VHA y VHB (TWINRIX) no debe usarse para la profilaxis posterior a la exposición. En niños menores de 12 meses o cualquier persona mayor de a un año con contraindicación para la vacunación, como reacción alérgica a cualquiera de sus componentes, se administra únicamente IG en dosis de 0.1ml/kg (14). Los contactos de los casos índices deben ser vacunados en las primeras dos semanas después de la exposición.

En relación con el control de un brote de hepatitis A hay poca evidencia disponible sobre las medidas a tomar. La recomendación general por parte de la CDC es la administración de una sola dosis de la vacuna a la todas las personas no vacunadas mayores de 1 año que estén en riesgo de contraer la infección por el VHA (14).

De ser posible se debe completar el esquema de vacunación contra el VHA con la segunda dosis, sin embargo, esto no es necesario para la profilaxis postexposición o como respuesta al brote.

Grupos en los que está indicada la vacuna contra el VHA por riesgo de exposición o enfermedad grave: 1) niños de dos años o más con alto riesgo para la infección, como asistir a guarderías; 2) viajeros que acuden a países o áreas de alto endemidad; 3) hombres que tienen sexo con hombres; 4) usuarios de drogas intravenosas; 5) personas con hepatopatía crónica o que van a ser trasplantados; 6) personas que usan concentrados de factores de coagulación; 7) personas con riesgo ocupacional de exposición; 8) personas sin hogar; 9) personas con infección por VIH; y 10) personas que viven en hacinamiento. Se debe reconsiderar revacunar a las personas infectadas por VIH que al momento de su vacunación hayan presentado una respuesta inmune inadecuada.

Conclusión

La prevalencia de la hepatitis A ha disminuido en nuestro país. En 2013 que el Consejo Nacional de Vacunación autorizó el uso de la vacuna monodosis contra el VHA en niños >12 meses, inscritos en estancias infantiles y guarderías del país con el esquema de una dosis (6). Desde entonces, de acuerdo con los datos del INEGI, la incidencia disminuyó en un 25% y la mortalidad por hepatitis tipo A disminuyó en un 66%. Por lo general, los casos son asintomáticos, especialmente en niños. La hepatitis A no se complica con cronicidad, pero si puede

haber presentaciones bifásicas o polifásicas con colestasis, que son prolongadas, pero se resuelven y pueden mejorar con el uso de esteroides. La hepatitis fulminante es rara y hasta 50% pudieran recuperarse sin trasplante hepático. Existen en México cuatro vacunas *vs* hepatitis A, indicada en niños mayores de 12 meses, el esquema de vacunación son dos dosis con espacio de 6 meses para alcanzar una protección duradera. La vacuna también es útil en el control de brotes epidémicos, siendo necesaria solo una dosis para controlarlo. La gama globulina se aplica en profilaxis preexposición y en conjunto con la vacuna en profilaxis postexposición.

Referencias

1. Kumate J, Alvizouri AM, Isibasi A. Encuesta serológica de hepatitis A en niños de México. *Bol Of San Pan.* 1992; 92(6): 494-499.
2. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine.* 2000; 18 Suppl 1: 57-60.
3. Valdespino JL, Ruiz-Gómez J, Olaiz-Fernández G, *et al.* Seroepidemiología de la hepatitis A en México. Sensor de inequidad social e indicador de políticas de vacunación. *Salud Publica Mex.* 2007; 49(S3): 377-385.
4. Lazcano-Ponce E, Conde-Gonzalez C, Rojas R, *et al.* Seroprevalence of hepatitis A virus in a cross-sectional study in Mexico: Implications for hepatitis A vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2013; 9(2): 375-381.
5. Andani A, van Elten TM, Bunge EM, *et al.* Hepatitis A epidemiology in Latin American countries: a 2020 view from a systematic literature review. *Expert Review of Vaccines.* 2020; 19(9): 795-805.
6. Documento para consultar los Acuerdos del Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) de 2012-2018. <http://www.gob.mx/salud|censia/documentos/documento-para-consultar-los-acuerdos-del-consejo-nacional-de-vacunacion-conava-de-2012-2018>.
7. Secretaría de Salud. Anuarios de Morbilidad 1984-2019. <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-2019>.
8. INEGI. Mortalidad general: Información de 1990 a 2019. Mortalidad. Accessed December 17, 2020. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/#Tabulados>.

9. Trujillo-Ochoa JL, Viera-Segura O, Fierro NA. Challenges in Management of Hepatitis A Virus Epidemiological Transition in Mexico. *Annals of Hepatology*. 2019; 18(1): 14-22.
10. Shin E-C, Jeong S-H. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018; 8(9): a031708.
11. Fiore AE. Hepatitis A Transmitted by Food. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38(5): 705-715.
12. Muñoz-Martínez SG, Díaz-Hernández HA, Suárez-Flores D, *et al.* Manifestaciones atípicas de la infección por el virus de la hepatitis A. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018; 83(2): 134-143.
13. Lee HW, Chang D-Y, Moon HJ, *et al.* Clinical Factors and Viral Load Influencing Severity of Acute Hepatitis A. Ahlenstiel G, ed. PLOS ONE. 2015; 10(6): e0130728.
14. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, *et al.* Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recommendations and Reports*. 2020; 69(5): 1-38.
15. Stuurman AL, Marano C, Bunge EM, *et al.* Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines-A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017; 13(3): 724-736.



Diagnóstico y manejo de hepatitis E

Raúl Contreras Omaña, Erick Alberto Licona Samperio



Introducción

El virus de la hepatitis E (VHE) fue descubierto a principios de la década de los ochenta. En ese tiempo, el ejército soviético en Afganistán fue afectado por un inexplicable brote de hepatitis (negativo para virus de hepatitis A y B). Desde entonces, el entendimiento que se tenía del VHE ha cambiado completamente durante la pasada década. Anteriormente, se le consideraba como una enfermedad infecciosa propia de países en vías de desarrollo, y cuando aparecía en países de primer mundo era a consecuencia de viajeros que importaban el virus al haber sido turistas en algún país antes mencionado. Se considera una infección endémica de países en vías de desarrollo, sin embargo, de igual manera es una enfermedad zoonótica, teniendo como hospederos a los cerdos y jabalíes salvajes, principalmente (1, 2).

Al ser catalogada en primer lugar el virus de hepatitis tipo A en un brote de casos en zonas demográficas propias del virus se pensó que se trataba del virus antes mencionado, sin embargo las características clínicas y la aparición de anti-VHA descartaron el mismo, dando lugar al descubrimiento de una nueva etiología, denominado “virus de hepatitis entérica no-A”, definiéndolo como virus de hepatitis E (por entérica y epidémica) tiempo después por un científico ruso que logró aislar una muestra de heces fecales propias de un soldado afectado, identificando el agente mediante microscopía electrónica y, posteriormente, clonando su genoma, dando lugar así a un nuevo agente infeccioso (3).

Este virus representa una proporción considerable de las infecciones hepáticas de transmisión entérica, trayendo consigo un problema de salud pública y teniendo como principal blanco países en vías de desarrollo en donde se encuentran factores de riesgo (agua contaminada) que predisponen al brote de casos epidémicos.

El VHE se transmite por vía entérica, principalmente por consumo de alimentos o agua contaminada (fecal-oral); se presenta de forma epidémica en países en vías de desarrollo. También ha sido catalogada como enfermedad zoonótica, debido a que cepas fueron aisladas en cerdos y pollos, más recientemente en ciervos, mangostas, ratas y conejos; considerado el único virus de hepatitis con reservorio animal.

Desde el punto de vista clínico, se han documentado infecciones agudas por este patógeno, que se autolimitan espontáneamente o que se complican con falla hepática aguda. Sin embargo, se considera que la mayoría de los casos pasan como una infección silenciosa que en individuos no inmunocomprometidos se limita de manera espontánea. Su tasa de mortalidad es de 1-4%, en casos de epidemia aumenta al 1-15% y es mayor aun en embarazo (20-22%), siendo esta mayor que la infección por hepatitis A (0.1-2%).

Virología

El VHE pertenece a la familia *hepeviridae*, conformada por diversos virus que infectan mamíferos, aves y peces. Las cepas que infectan al ser humano pertenecen al género *orthohepevirus* que se divide en cuatro especies (A-D). Los casos de infección a humanos son causados por cepas dentro de la especie A, que comprenden ocho genotipos (gt). Dos de ellos (1 y 2) solamente afectan a humanos. Gt 3 y 4 son propios de especies animales como cerdos y jabalíes salvajes; estas cepas causan infecciones zoonóticas en humanos debido al consumo de carne infectada con un incorrecto proceso de cocción o por contacto directo con el animal infectado. A nivel molecular, gt 3 es en demasía diverso e incluye virus relacionados encontrados en conejos con evidencia de infección a humanos (4).

Hasta ahora, gt 5 y 6 han sido reportados solamente en jabalíes salvajes. Recientemente, el gt 7 del VHE ha sido identificado en un paciente que tenía un consumo frecuente de carne y leche de camello, aunque es un caso excepcional (4, 5).

Mientras VHE es primordialmente un virus *hepatotrófico*, tiene potencial infeccioso para otros tejidos incluyendo tejido nervioso, renal y tejido placentario, lo que puede explicar las manifestaciones extrahepáticas que esta infección trae consigo.

Es una partícula icosaédrica sin envoltura de 32 nm, ácido-base resistente, esto facilita su principal vía de transmisión (fecal-oral) (5).

Genotipos 1 y 2

Los genotipos ya mencionados son exclusivamente patógenos humanos, adquiridos por la vía fecal-oral mediante agua contaminada. Causan enfermedades en países con frágil infraestructura sanitaria en Asia (gt 1), África (gt 1 y 2) y en México (gt 2).

Estos genotipos causan inflamación hepática moderada en adultos jóvenes que tiende a ser autolimitada, y que clínicamente resulta indistinguible de otras causas infecciosas de hepatitis. La infección crónica causada por estos genotipos no ha sido reportada hasta ahora. La tasa de mortalidad es de 13% a 25%, aproximadamente. Las muertes son a consecuencia de falla hepática fulminante y complicaciones obstétricas como lo son eclampsia y hemorragia, que se asocian a un elevado índice de mortalidad perinatal.

El tratamiento en edad gestacional es controversial, dado el potencial teratogénico de ribavirina (6). La tasa de mortalidad se incrementa en aquellos pacientes que presentan daño hepático crónico previo a la infección por VHE.

Epidemiología

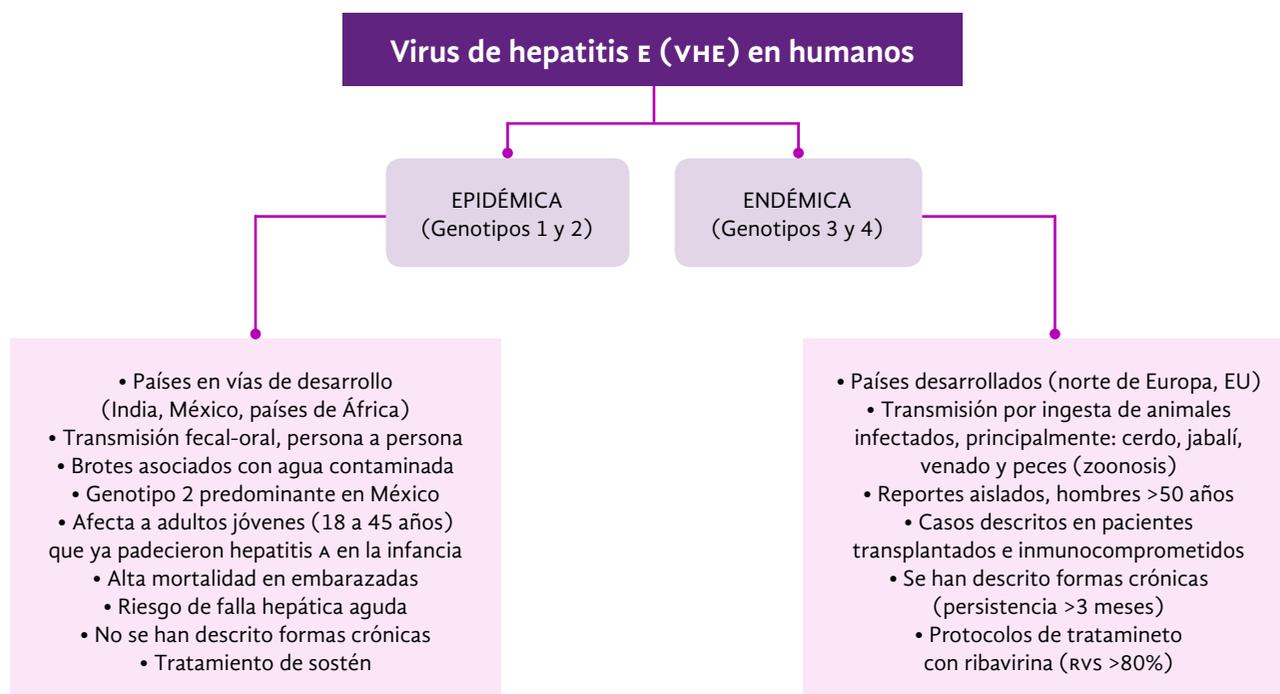
Se calcula que cada año hay unos 20 millones de casos de infección por el VHE, de los cuales 3.3 millones presentan los síntomas de la enfermedad.

La OMS estima que, en 2015, la hepatitis E provocó aproximadamente 44 000 defunciones, una cifra que representa el 3.3% de la mortalidad debida a las hepatitis víricas.

Los brotes epidémicos sólo se producen en países en vías de desarrollo y tiene una correlación con la contaminación del agua para consumo (5, 6).

Los casos esporádicos, por el contrario, se presentan en países desarrollados y sus principales fuentes de infección tienen relación con zoonosis y consumo de alimentos

Figura 1: Resumen de las principales características del VHE en humanos (autoría propia).



contaminados, cómo hígado de cerdo poco cocido, o por contacto directo con el animal infectado.

La infección por VHE sigue dos patrones característicos, diferenciados entre sí: un patrón de las regiones donde se producen los brotes epidémicos, y otro donde son casos esporádicos: el primero se caracteriza por el consumo de agua contaminada con materia fecal; el segundo, tiene la peculiaridad, que, si bien se trata de países desarrollados, la infección está dada por zoonosis.

En México, se ha detectado el gt 3 del VHE en porcinos, y anticuerpos contra el VHE (IgG) en aproximadamente un 80% de las muestras analizadas en las granjas. Es un dato interesante que tanto en China como en México se han encontrado cepas virales comunes tanto en humanos como en porcinos. Este es un dato que alerta a las autoridades sanitarias a realizar estudios epidemiológicos tanto en humanos como en porcinos, que serán determinantes en el control de una transmisión zoonótica (6, 7, 8).

En nuestro país la información que tenemos en el ámbito epidemiológico es escasa. Solamente se han documentado dos brotes en poblaciones humanas cercanas a Ciudad de México entre 1986 y 1987, a partir de los cuales se aisló la cepa de VHE con gt 2, siendo esta única y

endémica de los que alguna vez fue Mesoamérica. Adicionalmente, se ha encontrado una prevalencia de 10.5% en población menor a 30 años de edad, con un 1.1% en niños y hasta 14% en jóvenes. Aunado a eso, tenemos otro estudio en donde se recabaron muestras del estado de Hidalgo, encontrando así una prevalencia de 6.3%, con un claro predominio de hombres mayores de 50 años. Mientras que en un estudio realizado en mujeres embarazadas se realizó en dos poblaciones al norte del país, se encontraron prevalencias del 0.4 y 1.6%.

Estudios señalan que la progresión a una infección crónica ocurre en menos del 50% de los casos, y sucede principalmente en pacientes inmunocomprometidos: tratamiento con quimioterapia, pacientes con enfermedades reumatológicas sometidos a fuerte tratamiento inmunosupresor, pacientes con desórdenes hematológicos, etcétera (7, 8).

Patogenia

El VHE se transmite principalmente por ruta fecal-oral, al consumir agua contaminada. Esta vía explica una proporción muy amplia de los casos clínicos.

La hepatitis E es una enfermedad autolimitada que dura algunas semanas en la mayoría de los pacientes. La mayoría (> 95%) las infecciones son asintomáticas pero la enfermedad puede ser ictericia o fulminante. La presentación clínica en países en desarrollo y desarrollados es bastante similar. Un periodo de incubación inicial de 2 a 6 semanas va seguido de síntomas de hepatitis, que incluyen fiebre y náuseas, y luego dolor abdominal, vómitos, anorexia, malestar y hepatomegalia.

Aproximadamente el 60% de los pacientes presentan ictericia. Las tasas de mortalidad durante un brote pueden variar del 0.5% al 4.0% de los síntomas. En voluntarios el VHE se detectó en heces una semana antes de la aparición de la enfermedad y hasta 2 semanas después. El ARN-VHE se detecta en el suero de casi todos los pacientes en las 2 semanas tras el inicio de la enfermedad y puede ser positivo de 4-16 semanas. A nivel hepático, en experimentos con primates los antígenos del VHE, indicativos de replicación viral, pueden visualizarse a los 7 días de la infección, y en el 70 al 90% de los hepatocitos en el pico de la replicación viral, simultáneamente con la aparición del VHE en bilis y heces, antes o simultáneamente con el inicio de la elevación de la alanina amino transferasa (ALT) y los cambios morfológicos en el hígado, sugiriendo que el VHE es liberado de los hepatocitos a la bilis, y por tanto a las heces, antes del pico de ALT y los cambios morfológicos hepáticos. Los niveles del ARN-VHE en suero y heces son muy elevados desde el comienzo de la infección y caen bruscamente al final de esta, simultáneamente a la respuesta enérgica de anticuerpos antivirales (7, 8, 9).

La concordancia entre hallazgos patológicos, virológicos y serológicos en hepatitis E sugiere que el mecanismo patogénico de la enfermedad puede ser inmune, no relacionado con el efecto citopático del VHE. El tamaño de la dosis infecciosa puede ser decisivo para la extensión de las secuelas virológicas, inmunológicas y patológicas de infección por VHE; así, primates infectados con dosis bajas de VHE presentan infecciones subclínicas, pero pueden transmitir la infección (8).

También se han observado otras vías de transmisión, que explican un número mucho menor de casos:

- a. La ingesta de carne o productos cárnicos poco cocinados derivados de animales infectados (como el hígado de cerdo).
- b. La transfusión de hemoderivados infectados;
- c. La transmisión materno-fetal (vertical).

El virus afecta principalmente a hombres adultos jóvenes (15 a 30 años) en países en desarrollo, sin embargo, mujeres en edad gestacional son particularmente vulnerables. La tasa de mortalidad puede alcanzar el 30% durante el tercer trimestre del embarazo. Las mujeres embarazadas mueren por complicaciones obstétricas como hemorragia o eclampsia. También puede ocurrir falla hepática fulminante. Las defunciones neonatales son comunes, al igual que la transmisión vertical a los infantes lo que conduce a una mayor morbilidad y mortalidad neonatal (9).

Un estudio en la India encontró que la insuficiencia hepática aguda relacionada y no relacionada con el VHE durante el embarazo tuvo tasas de mortalidad similares, aunque la insuficiencia hepática aguda relacionada con el VHE fue más común durante el embarazo.

Los pacientes de países desarrollados que se infectan con HEV suelen ser de mediana edad o ancianos hombres (> 55 años). Las mujeres embarazadas no parecen sufrir infecciones graves por VHE. Pacientes con enfermedad hepática subyacente tienen un pronóstico desfavorable tanto en países desarrollados como en desarrollo.

La infección por VHE puede persistir en aquellos pacientes inmunocomprometidos, incluidos quienes recibieron un órgano trasplantado o pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), teniendo un bajo conteo de T CD4 (<200 mm cúbicos) o trastornos hematológicos.

Es importante resaltar que no hay casos reportados de una infección crónica por el VHE de los gt 1 y 2; definiendo una infección crónica como un periodo de replicación activa por más de 3 meses. Siendo esta un factor de riesgo para acelerar un proceso de cirrosis hepática (9, 10).

Estudios anteriores sugerían que, al igual que la infección por VHA, solamente se manifestaba de forma aguda con casos autolimitados y posible complicación a falla hepática fulminante. Sin embargo, se han descrito casos de infección crónica e inclusive progresión a cirrosis con los gt 3 y 4, teniendo como factores predisponentes: pacientes inmunosuprimidos, recientemente trasplantados hepáticos o renales, pacientes hematológicos (e. g. aplasia medular), en quimioterapia o con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los pacientes que presentan infección crónica del virus de hepatitis E presentaban niveles inferiores de linfocitos CD2, CD3 y CD4E que los casos de VHE aguda-autolimitada; en otros casos llegó a presentarse un patrón histológico con hepatitis portal con un abundante infil-

trado linfocitario aunado a distintos estadios de fibrosis inclusive avanzado a cirrosis, en este último caso los pacientes requieren de trasplante. Teniendo como modelo un estudio retrospectivo (Kamar *et al.*), se observó que el 60% de un número definido de casos (85) de receptores de órganos trasplantados infectados desarrollaron hepatitis crónica, sugiriendo la inmunosupresión por tacrolimus como un factor.

Los factores de riesgo de la enfermedad guardan relación con el saneamiento deficiente, que permite que los virus excretados en las heces de las personas infectadas lleguen al agua de consumo. La vía de entrada del patógeno es oral, y no hay datos que sustenten una posible duplicación extrahepática. No obstante, se ha detectado ARN-VHE en células mononucleares (8, 9, 10).

Mecanismos de transmisión

Se describen diversos mecanismos de transmisión del VHE:

Transmisión por agua

La hepatitis E se propaga en países de escasos recursos a través de agua contaminada por aguas residuales. La forma en que el agua se contamina es diferente de una epidemia a otra; sin embargo, sigue el similar mecanismo en epidemias regionales repetidas. Varios los entornos ambientales contribuyen a la contaminación. Estos incluyen: fuertes lluvias torrenciales; inundaciones causando estancamiento y reversión fluvial; fuentes de agua potable contaminantes; tuberías de filtración suministro de agua potable depositada a través o cruzando a través de los canales de alcantarillado; hacinamiento con fuentes de agua contaminadas como en las viviendas de refugiados y tugurios en crecimiento; y aguas residuales sin tratar que fluyen hacia fuentes de agua potable (ríos, arroyos, desprotegidas pozos). Es imperativo encontrar el mecanismo de contaminación del agua en cada epidemia de modo urgente. Se pueden tomar medidas para bloquear la contaminación y controlar la epidemia.

Transmisión de persona a persona

Ha sido propuesto que esta forma de transmisión de la infección por VHE no ha de ocurrir ya que no hay ondas secundarias de hepatitis tras la epidemia. Sin embargo,

las epidemias de la hepatitis E ocurren debido a la contaminación de los suministros de agua (infección de fuente común) y toda la comunidad se expone al virus al mismo tiempo. En semejante situación ondas secundarias de casos de hepatitis causados por transmisión de persona a persona puede no ocurrir. En contraste, las epidemias de hepatitis E que carecen de fuente de infección son causadas por transmisión persona a persona.

Transmisión zoonótica

La prevalencia de VHE en varios animales en la India ha sido estudiada. En uno de estos estudios, la infección por VHE fue omnipresente en varios animales, incluido el cerdo doméstico, cabras, ovejas y búfalos.

Otras vías

- Asociadas a transfusiones de pacientes infectados.
- Transmisión vertical madre-producto (10).

La falla hepática fulminante (FHF) puede ocurrir en 1% de los casos, con mayor morbimortalidad en pacientes con hepatopatías crónicas (54-55) y mujeres embarazadas. Estas muestran mayores tasas de mortalidad (15-20%) y peor pronóstico obstétrico y fetal que las infectadas con otras hepatitis virales. Los acontecimientos que conducen al FHF son desconocidos, y ninguno de los test diagnósticos disponibles en la actualidad permiten establecer el pronóstico de la enfermedad (11).

Manifestaciones extrahepáticas

- a. La infección por VHE ha sido asociada a manifestaciones por daño neurológico. Entre las que se encuentran: neuralgia amiotrófica (NA), síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis, parálisis de Bell, neuritis vestibular, neuropatía.
- b. Manifestaciones renales: glomerulonefritis, de igual manera en pacientes inmunocompetentes o inmunocomprometidos y daño renal agudo.
- c. Crioglobulinemia.
- d. Pancreatitis.
- e. Alteraciones hematológicas (11, 12).

Diagnóstico

La hepatitis E es clínicamente indistinguible de los otros tipos de hepatitis viral aguda, por lo que un diagnóstico preciso de la hepatitis E debe basarse en pruebas de laboratorio (pruebas serológicas y detección de ARN viral). El periodo de incubación es de aproximadamente de 15 a 60 días. Alrededor de las tres semanas posteriores a la infección, el ARN del VHE es detectado en sangre, y esto ocurre antes de que las manifestaciones clínicas se hagan presentes. Puede ser diagnosticado de manera incidental detectando anticuerpos anti-VHE o directamente encontrando el genoma de VHE en suero u otros fluidos.

La detección de antígeno para VHE por inmunoensayos enzimáticos puede encaminar al diagnóstico de ambos grupos, agudo y crónico. Sin embargo, los niveles del antígeno son más bajos en pacientes con infección aguda comparados con aquellos con infección crónica, lo cual ayuda a discernir entre un paciente con infección aguda a uno con una crónica. La presencia de anti-VHE IgM es un marcador que nos orienta a una enfermedad aguda. Se han desarrollado inmunoensayos enzimáticos de diagnóstico universales tipo ELISA para detectar anticuerpos específicos (anti-VHE) de tipo IgG e IgM, sea cual sea el genotipo del VHE. Las técnicas comerciales para la detección de IgG o IgM anti-VHE se basan en la detección de anticuerpos frente a la proteína altamente conservada e inmunogénica de la cápside viral codificada por ORF2. Las diferencias en sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas son especialmente relevantes en el diagnóstico de la infección por VHE. Así, una evaluación reciente de 6 inmunoensayos enzimáticos IgM anti-VHE (2 in-house y 4 comerciales) muestra diferencias significativas de sensibilidad (del 72 al 98%) y especificidad (del 78 al 98%) (10, 11, 12).

A nivel virológico se efectúa la detección del genoma viral ARN-VHE y su genotipado por secuenciación, y para esta determinación se utilizan ensayos de PCR con transcripción reversa (RT-PCR) convencionales y en tiempo real no comerciales, in-house (no estandarizados) para la detección del ARN del VHE en muestras de sangre, heces y aguas residuales (11, 12). En pacientes inmunosuprimidos con hepatitis crónica por VHE, el diagnóstico fiable sólo se podrá hacer por técnicas virológicas. Se recomienda que en los casos crónicos se utilicen estas técnicas y no sólo los anticuerpos. Ello es necesario para el diagnóstico diferencial, el seguimiento de un eventual tratamiento o para diagnosticar si ha habido una reinfección.

Diagnóstico diferencial

Al no ser una afección común con respecto a las otras hepatitis virales, tiene un número muy reducido de diagnósticos diferenciales. Sin embargo, en un estudio de cohorte en Reino Unido se demostró que hay un error común en el diagnóstico de daño hepático inducido por drogas con infección por VHE, teniendo un 13% de diagnósticos erróneos. Se ha reconocido que el diagnóstico de la hepatitis por el VHE puede ser difícil, por lo que se aconseja realizar un extenso diagnóstico diferencial con otras hepatitis que podrían semejar un cuadro de hepatitis por VHE (12).

La infección aguda por VHE podría parecer: una hepatitis tóxica por fármacos o por medicinas (denominada DILI por sus siglas en inglés); hepatitis autoinmune que puede ser seronegativa; hepatitis por virus de Epstein Barr (VEB); hepatitis aguda por otros virus como VHB, VHA, VHC, citomegalovirus (CMV). De este grupo, el diagnóstico diferencial más difícil está entre la hepatitis aguda por VHE y la hepatitis de causa autoinmune (12, 13, 14).

La infección crónica por el VHE en pacientes trasplantados e inmunosuprimidos se ha de diferenciar de: rechazo del injerto, hepatotoxicidad (DILI), recidiva de la enfermedad primaria en el injerto (en receptores de trasplante de hígado), enfermedad de injerto contra huésped, infección intercurrente (sepsis), reactivación del VEB o del CMV (15).

Prevención, tratamiento y manejo

Debido a que la contaminación del agua potable con materiales fecales es la principal forma de transmisión del VHE, las medidas principales de prevención de esta infección son el saneamiento y la adecuación de las distribuciones de agua potable, así como la educación en higiene personal de la población. De igual manera es importante hacer hincapié en la correcta manipulación de los alimentos, y evitar el consumo de carne poco cocida o cruda (16, 17).

El riesgo de transmisión de persona a persona no está bien definido, aunque se ha descrito la transmisión sexual en hombres que tienen sexo con hombres. Se recomiendan medidas de higiene máximas, ya que se ha detectado que las heces contienen gran cantidad de partículas virales (18).

La infección aguda por VHE usualmente no requiere tratamiento antiviral, esto debido a que en pacientes inmunocompetentes la infección se limita espontáneamente.

Sin embargo, en cierto número de pacientes puede progresar a falla hepática aguda. La hepatitis E presenta particularidades que resultan ser suficientes para plantearse posibles abordajes terapéuticos, como la severidad de la infección en mujeres embarazadas, el agravamiento de la patología hepática crónica y la aparición de casos de infección crónica por VHE en individuos inmunocomprometidos. En este sentido se han comunicado algunos estudios preliminares de terapia antiviral frente a la infección crónica por VHE en pacientes trasplantados, mediante interferón pegilado, observándose una respuesta viral sostenida en 4 de los 5 casos estudiados.

También se ha ensayado la monoterapia con ribavirina, observándose una respuesta viral sostenida en 5 de los 7 casos comunicados, rendimiento análogo al del interferón pegilado. En estudios recientes se ha mostrado la utilidad del tratamiento con ribavirina tanto en hepatitis aguda grave por VHE como en un paciente trasplantado cardiaco con hepatitis crónica E, en el que se consiguieron niveles indetectables de ARN-VHE.

Un posible desarrollo futuro de esta terapia antiviral frente al VHE sería centrarse en la caracterización bioquímica y estructural de las proteínas no estructurales del VHE (proteasas, helicasas y replicasas) y desarrollar inhibidores potenciales de estas proteínas (18, 19). Los corticosteroides han sido utilizados en reportes de casos de fallo hepático fulminante agudo a consecuencia de infección por VHE. El uso de esteroides como terapia en estos casos ha reportado un incremento en las punciones hepáticas (20).

Conclusiones

La infección por VHE, después de haber sido considerada como poco frecuente, en la actualidad va cobrando cada vez mayor importancia. Los genotipos 1 y 2 se han presentado con más frecuencia debido a viajes a zonas endémicas, y deben sospecharse en pacientes adultos con cuadros de hepatitis aguda compatible con etiología viral que ya tienen antecedente de haber padecido hepatitis A en la infancia o juventud y con pruebas para VHB y VHC negativas. Por otro lado, los genotipos 3 y 4 provocan infecciones en países desarrollados, principalmente en hombres adultos, asociadas a consumo de animales de caza. Todos los genotipos pueden asociarse a manifestaciones neurológicas o renales que aumentan el riesgo de progresión a gravedad y las infecciones en embarazadas se relacionan a mayor mortalidad. Finalmente, tanto genotipo 3 como 4 se han asociado a progresión a cronicidad (persistencia de RNA viral por más de 3 meses), sobre todo en pacientes inmunocomprometidos o trasplantados, por lo que dicha infección debe entrar siempre en los diagnósticos diferenciales en los procesos inflamatorios hepáticos agudos de este grupo de pacientes.

Referencias

1. Donnelly, M. C. (2017). Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *AP&T Alimentary, Pharmacology & Therapeutics*, 126-141.
2. Hartl, J. (2016). Acute Hepatitis E: two sides of the same coin. *Viruses*, 15.
3. Hoofnagle, J. H. (2012). Hepatitis E. *The New England Journal of Medicine*, 8.
4. Horvatits, T. (2019). The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses*, 1-19.
5. Kamar, N. (2012). Hepatitis E. *The Lancet*, 2477-2488.
6. Kamar, N. (2014). Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 116-138.
7. Kamar, N. (2017). Hepatitis E Virus Infection. *Disease Primers*, 16.
8. Khuroo, M. S. (2016). Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World Journal of Gastroenterology*, 17.
9. Khuroo, M. S. (2016). Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World Journal Of Gastroenterology*, 7030-7045.
10. Lhomme, S. (2016). Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses*, 1-18.

11. Liver, E. A. (2018). EALS Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 16.
12. Liver, E. A. (2018). EALS Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus Infection. *Journal of Hepatology*, 1256-1271.
13. Malgaco, J. G. (2018). Hepatitis E: Update on Prevention and Control. *BioMed Research International*, 1-9.
14. MD, A. P. (2011). Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública de México*, 37-45.
15. Nimgaokar, I. (2017). Hepatitis E Virus: advances and challenges. *Gastroenterology and Hepatology*, 1-15.
16. Panning, M. (2019). Chronic hepatitis E after kidney transplantation with an antibody response suggestive of reinfection: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 5.
17. Pisano, M. B. (2020). Hepatitis E Virus Infection: Is it Really a problem in Latin America? *Clinical Liver Disease*, 6.
18. Purcell, R. H. (2008). Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology*, 10.
19. Todt, D. (2018). Hepatitis E virus treatment and Ribavirin therapy: viral mechanisms of nonresponse. *Current Opinion in Virology*, 80-87.
20. Wezel, E. M. (2019). Sofosbuvir Add-on to Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Solid Organ Trasplant Recipients Does not Result in Sustained Virological Response. *Open Forum Infectious Deseases*, 4.

Primera Hepatotrilogía 2021. Hepatología para todos.

Se terminó de imprimir en enero de 2021
en los talleres de ARQUITÓNICA
Calle Eclipse 2685, Col. Jardines del Bosque
Guadalajara, Jalisco, México
La edición consta de 50 ejemplares.



Arquitónica ISBN 978-607-99125-1-2



9 786079 912512