

Patología hepática

Z. Pla Espinosa

Médico de Atención Primaria. Coordinadora Médico Centro de Salud L'Alcudia, L'Alcudia (Valencia).

La patología hepática es uno de los problemas más frecuentes con los que se enfrenta el médico de Atención Primaria. Su diagnóstico se sospecha de entrada por los cada vez mayores grupos de riesgo, sobre todo adictos a drogas por vía parenteral (ADVP); sujetos positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), promiscuidad sexual, alcoholismo y otros tóxicos, y con menos frecuencia transfusiones, hemodialisis, etc., y se confirma mediante la clínica y las pruebas complementarias (analítica, ecografía, biopsia, tomografía computarizada [TC], etc.).

La envergadura del problema debe concienciar al médico de familia para que sea conocedor de dicha patología y realice con la mayor brevedad posible un buen diagnóstico clínico-analítico y de prevención, tanto primario como secundario y de sus posibles complicaciones.

Palabras clave: hepatitis vírica, cirrosis, complicaciones.

Hepatic disease is one of the most frequent problems faced by the Primary Health Care physician. Its diagnosis is suspected in the beginning by the ever more greater risks groups, above all IVDU, HIV+, sexual promiscuity, alcoholism and other toxics and less frequently, transfusions, hemodialysis, etc. It is confirmed by symptoms and complementary tests (laboratory analyses, ultrasonography, biopsy, CT, etc.).

The extent of the problem should make the family physician aware so that he/she knows this disease and performs a good clinical-analytic diagnosis, primary and secondary prevention, and prevention of its possible complications as soon as possible.

Key words: viral hepatitis, cirrhosis, complications.

RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO DEL HÍGADO

Anatomía

El hígado consta de dos lóbulos y 8 segmentos. La irrigación: se produce en un 75% a la vena porta (aporta el 50% de O₂); en un 25% a la arteria hepática (aporta el otro 50% de O₂). Posee la capacidad de regeneración en tejido sano y/o cicatricial (fig. 1).

Fisiología

El hígado cumple funciones fisiológicas muy diversas. Entre ellas la de sintetizar las proteínas séricas, factores de coagulación (I, V) y factores vitamina K dependiente (II, VII, IX y X); filtra la sangre procedente del tubo digestivo a través del sistema porta. Dichas funciones se alteran en los distintos trastornos. Dependiendo del tipo de enfermedad, obstructiva o parenquimatosa, se observan las siguientes alteraciones bioquímicas (tabla 1).

Correspondencia: Z. Pla Espinosa.
Avda. Àusias March, 21, 1.º, 2.ª
46250 L'Alcudia (Valencia).
Correo-electrónico: zulema.pla@plamosetec.com

HEPATITIS

Agudas

Víricas

Etiología y virología. 1) Hepatitis A: ARN lineal sin envoltura de la familia de los Picornavirus, género *Hepatovirus*; El periodo de incubación es de aproximadamente 4 semanas; se reproduce sólo en el hígado, pero también está presente en bilis, heces y sangre durante la fase final del PI (periodo de incubación) y fase preictérica.

2) Hepatitis B: virus con una envoltura lipoproteica y una nucleocápsida en cuyo interior hay una doble cadena

Tabla 1. Valoración de la disfunción hepática

Prueba	Tipo de enfermedad hepática	
	Obstructiva	Parenquimatosa
GOT, GPT	↑	↑-↑↑↑
Fosfatasa alcalina	↑↑↑	↑
Albumina	N	↓-↓↓↓
Tiempo de protrombina	N - ↑	↑-↑↑↑
Bilirrubina	N - ↑↑↑	N - ↑↑↑
GGT	↑↑↑	N - ↑↑↑
5-Nucleotidasa	↑-↑↑↑	N - ↑

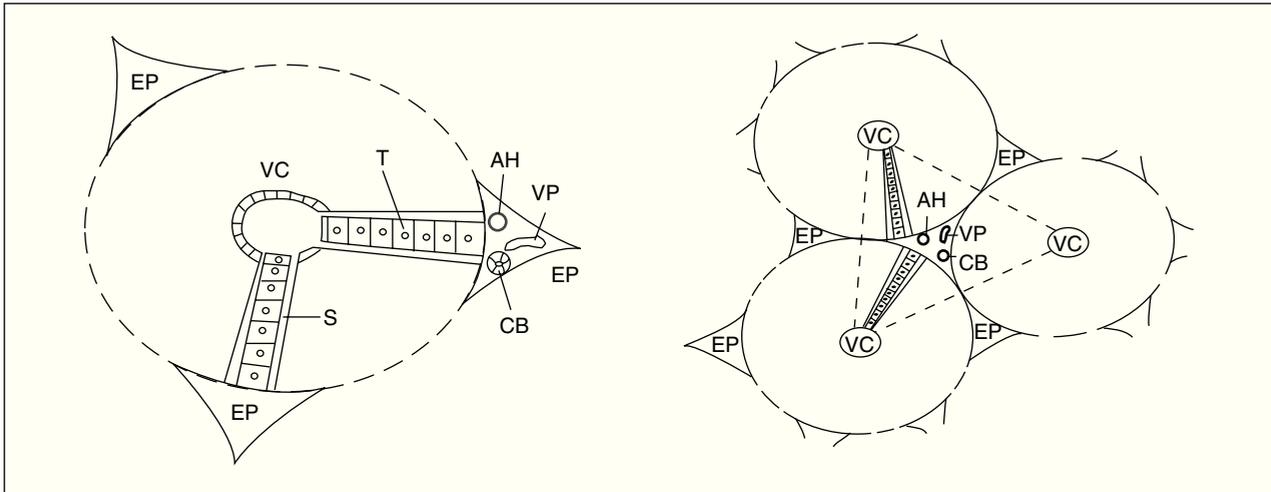


Figura 1. Estructura del lobulillo y acino hepático. AH: arteria hepática; CB: conductillo biliar; EP: espacio porta; S: sinusoides; T: trabécula de células hepáticas; VC: vena centrolobulillar; VP: vena porta.

helicoidal de ADN y una ADN polimerasa; es de la familia de los Hepadnavirus. PI: 30-180 días.

3) Hepatitis D: virus ARN circular e híbrido con envoltura de Ag HBs y núcleo de la hepatitis D (VHD): virus defectivo que necesita de la ayuda del virus de la hepatitis B (VHB) para su replicación y expresión, por ello pueden infectar simultáneamente (coinfeción) o sobreinfectar a un individuo que ya lo estaba por el VHB. PI: 30-140 días.

4) Hepatitis C: virus ARN lineal de la familia del Flaviviridae (6 genotipos distintos de virus de la hepatitis C [VHC] y algunos subtipos). PI: 15-160 días.

5) Hepatitis E: virus ARN de la familia del Calicivirus. PI: 6 semanas. Se ha detectado en heces y se elimina en la fase final del PI, bilis y orina.

Epidemiología. 1) Hepatitis A: transmisión fecal-oral por contacto persona a persona o por contaminación de agua o alimentos con materias fecales. El período de infectividad oscila entre 3 y 12 días antes de la aparición de síntomas y persiste hasta el acmé del aumento de transaminasas. No hay portadores crónicos. El viaje a áreas endémicas constituye una fuente habitual de infección.

2) Hepatitis B: transmisión por orden de frecuencia: vía parenteral, sexual y vertical (90% en el momento del par-

to procedente de madres Ag Hbe+; la postransfusional es infrecuente por la exclusión de donantes Ag Hbs+). El período de infectividad desde los últimos días del PI a los primeros días de la enfermedad. Existen portadores crónicos. Las personas más expuestas son los drogadictos, el personal sanitario, la hemodializados y llevar una vida sexual promiscua y ser homosexual masculino.

3) Hepatitis D: transmisión por los mismos mecanismos que la hepatitis B. La vía sexual es la más frecuente en zonas endémicas y la parenteral en zonas no endémicas. El reservorio fundamental lo constituyen los pacientes con infección delta crónica (más habitual en la sobreinfección que en la coinfección con VHB).

4) Hepatitis C: transmisión sobre todo por vía parenteral (90%) a partir de transfusiones, hemofílicos o adictos a drogas por vía parenteral (ADVP); también por vía sexual y perinatal (< 5%), aunque es más frecuente si la madre está infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es la que más se cronifica (> 70%).

5) Hepatitis E: transmisión sobre todo por contaminación de aguas, siendo escasa la frecuencia por transmisión interpersonal.

Véase la tabla 2.

Tabla 2. Características de las hepatitis A, B, delta, C y E

Características	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis delta	Hepatitis C	Hepatitis E
Agente	Heparnavirus (enterovirus)	Hepadnavirus	Virus delta Virus satélite	Flavivirus	Calicivirus
Antígenos	HAAg	HBsAg HBcAg HbeAg	HDAG HbsAg		Desconocido
Genoma	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Incubación (días)	15-45	40-180	30-140	15-160	14-180
Transmisión	Fecal-oral	Parametral Contacto íntimo	Parenteral Contacto íntimo	Parametral	Fecal-oral
Cronicidad	No	< 5%	Coinfección: rara Sobreinfección: constante	> 70%	No
Transmisión experimental	Mono tití	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé

El hígado cumple funciones fisiológicas muy diversas, entre ellas la de sintetizar las proteínas séricas, factores de coagulación (I, V) y factores vitamina K dependiente (II, VII, IX y X); filtra la sangre procedente del tubo digestivo a través del sistema porta

Hepatitis B: existen portadores crónicos. Las personas más expuestas son los drogadictos, el personal sanitario, la hemodializados y llevar una vida sexual promiscua y ser homosexual masculino.

Anatomía patológica. Alteraciones hepatocelulares de carácter degenerativo con los típicos cuerpos de Councilman (degeneración acidófila) y necrosis unicelulares, focales o confluentes a nivel lobulillar.

Reacción inflamatoria en espacios porta (infiltrado linfocitario), sinusoides (infiltrado linfocitario, macrófagos e hipertrofia de células de Kupffer) y áreas de necrosis.

Regeneración celular con aumento de la actividad mitótica y hepatocitos binucleados.

Clinica. 1) Manifestaciones hepáticas: el curso clínico consta de 4 periodos:

A) Período de incubación: intervalo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas. Varía según el agente etiológico.

B) Período prodrómico: incluye los síntomas previos a la aparición de ictericia, todos ellos muy inespecíficos (cefalea, malestar general, vómitos, dolor abdominal, fiebre, exantema, poliartalgias). Suelen durar entre 3 y 5 días.

C) Período de estado: se inicia con la aparición de ictericia, astenia, coluria e inapetencia. Habitualmente en 2-6 semanas desaparece la ictericia.

D) Período de convalecencia: de duración variable y molestias inespecíficas.

2) Manifestaciones extrahepáticas: suelen ser consecuencia del depósito de inmunocomplejos en distintas estructuras (anticuerpos contra los antígenos víricos); artralgias y artritis (las más frecuentes), glomerulonefritis extramembranosa, crioglobulinemia mixta esencial, porfiria cutánea tarda, panartritis nodosa (se han asociado al VHC), pleuritis exudativa, acrodermatitis infantil papular o de Gianotti-Crosti.

Diagnóstico. Basado en:

1) Clínica (comentada anteriormente).

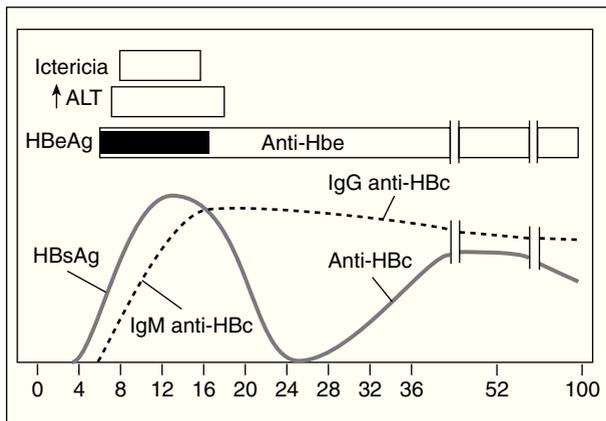


Figura 2. Rasgos clínicos y de laboratorio de la hepatitis vírica tipo B.

2) Alteraciones bioquímicas: hiperbilirrubinemia en sus dos fracciones; ALAT(GPT) y ASAT(GOT) aumentadas de 20 a 40 veces por encima de lo normal; FA y GGT moderadamente aumentadas; neutropenia y linfopenia transitorias seguidas de linfocitosis reactiva; velocidad de sedimentación globular (VSG), proteinograma, hemograma y pruebas de coagulación habitualmente normales (fig. 2).

3) Etiológico: determinación de marcadores serológicos que permitan identificar el tipo de hepatitis (A, B, C, D): Ig M HVA; Ag HBs; Ig M HBc; anti VHC y anti VHD.

La hepatitis A (Ag HVA) nunca se ha detectado en suero; Ac HVA: Ig M en la fase aguda: persisten entre 3-12 meses después de la curación -Ig G, que confieren inmunidad permanente.

La hepatitis B (Ag HBs) o de superficie; Ag HBc o "Core": nunca se detecta en suero por estar recubierto de una envoltura; Ag Hbe: proteína soluble de la nucleocápside; ADN-polimerasa: controla la replicación y reparación del ADN del VHB. Ac: anti HBs, anti HBc y anti Hbe. Menos de un 5% desarrollan una infección persistente que sí aumenta en la inmunodeficiencia vertical o adquirida (Ag HBs + y los marcadores de replicación vírica) (tabla 3 y fig. 2).

La hepatitis D (Ag: Ag VHD) no se suele detectar en suero por estar envuelto; Ac: Ac VHD: Ig M -fase aguda; no se detecta hasta 30-40 días desde la aparición de los síntomas; Ig G -confiere inmunidad.

La hepatitis C (Ag: Ag VHC); Ac: Ac VHC: aparecen después del inicio de la infección aguda y desaparecen en

	+	-
HBsAg	Tiene el virus ↓ Enfermo Portador	Anti-HBc IgG +
HbeAg	Replicación vírica latente (HBs-Ag+) ↑ infectividad Portador crónico (Ag HBs+)+(Ag HBe+)	Buen pronóstico ↓ infectividad Portador sano (Ag HBs+)+(Ag HBe-)
Anti-HBs	Inmunidad Contacto previo Post-vacuna (HBsAg-)	
Anti-HBe	HBeAg-	
Anti-HBc	HBCAg-	Sólo aparece en período ventana

un promedio de tres años en los casos que curan o no cronifican.

La hepatitis E (Ag: Ag VHE) Ac: Ac VHE: Ig M e Ig G que disminuyen rápidamente tras la infección aguda hasta alcanzar niveles muy bajos al cabo de 9-12 meses.

Véase la tabla 4.

Pronóstico. La mayoría de hepatitis agudas evolucionan favorablemente en un período de tiempo que oscila entre 1 y 6 meses. La curación se documenta por la normalización de los valores de aminotransferasas; si pasados 6 meses persisten concentraciones elevadas debe sospecharse la posible evolución a la cronicidad.

En la hepatitis B la persistencia de valores elevados de HbsAg, la positividad del HbeAg a las 10 semanas del inicio de los síntomas, la persistencia de ADN del VHB tras 8 semanas de enfermedad, el tratamiento con corticoides y las formas anictéricas se han relacionado, cada una de ellas, con el paso a la cronicidad. En cambio, la negativización del HbsAg y del ADN del VHB y la positividad del anti-Hbe traducen una evolución favorable.

Tratamiento. Las medidas generales se resumen en llevar unas medidas higiénicas mínimas, dieta equilibrada (≥ 3.000 calorías con los tres principios inmediatos); abstinencia de alcohol, antieméticos si se producen náuseas y vómitos y colestiramina si aparece prurito, sobre todo en la forma colestásica.

La profilaxis consiste en:

1) Normas higiénicas y sanitarias:

A) Prevención de hepatitis transmitida persona a persona sobre todo en guarderías. Si se da algún caso es conveniente prescribir gammaglobulina al resto.

B) Prevención de hepatitis transmitida por alimentos y aguas contaminadas mediante el control de suministro de aguas.

C) Prevención de hepatitis posttransfusional por medio de métodos de selección de donantes: determinación Ag HBs y anti VHC y esterilización del instrumental.

2) Inmunización:

A) Pasiva (inmunoglobulina). Hepatitis A: preexposición: previene la aparición de hepatitis clínicamente manifiesta. Postexposición: sólo en contactos íntimos (0,02 ml/kg) siendo eficaz hasta dos semanas después de la exposición. Hepatitis B: preexposición: poco útil dado que debería administrarse sistemáticamente cada mes.

Hepatitis C: transmisión sobre todo por vía parental (90%) a partir de transfusiones, hemofílicos o adictos a drogas por vía parental (ADVP); también por vía sexual y perinatal (<5%), aunque es más frecuente si la madre está infectada por VIH. Es la que más se cronifica (>70%)

Postexposición: en pacientes sin vacunación y recién nacidos (RN) de madres Ag HBs + antes de las 12 horas del contacto (dos dosis de 5 ml en un intervalo de 4 semanas). Hepatitis C: no previene eficazmente la infección.

B) Activa (vacuna). Hepatitis A (de virus inactivos). Protección adecuada al cabo de 4 meses de la primera dosis. En adultos dos dosis intramusculares de 1 ml separadas por un intervalo de 6-12 meses. En niños tres dosis intramusculares de 0,5 ml en intervalos de 0, 1, 6 o 12 meses. Actualmente existen vacunas a partir de polipéptidos recombinantes (en estudio). Hepatitis B: preexposición: tres dosis intramusculares a los 0,1 y 6 meses. El embarazo no supone una contraindicación. Se indica sistemáticamente en el calendario vacunal; en los no vacunados se recomienda a los 11-12 años.

Recombivax-HB (10 μ gr Ag HBs): en menores de 11 años; 2,5 mg si Ag HBs- y 5 mg si Ag HBs+. En mayores de 11 años: 40 mg.

Engerix-B (20 mgr Ag HBs): en niños de 10 años o menores 10 mg; en mayores de 10 años 20 mg.

Indicaciones: personal sanitario, gente que vive en hospitales de deficientes, ADVP, hemodiálisis, cónyuges de portadores de hepatitis B y todos los RN.

Postexposición: Ig HB inmediatamente + vacuna hasta una o dos semanas después de la exposición, aunque se pueden poner simultáneamente, pero en distintos sitios. No se recomienda administrar dosis de recuerdo, salvo en personas inmunodeprimidas o inmunocompetentes que sigan en contacto tras desaparecer anti HBs, o cuando estos Ac < 10 mUI/ml.

Indicaciones: pinchazo accidental en no vacunados, contactos sexuales con desconocidos e hijos de madres enfermas.

Transmisión al feto durante el tercer trimestre o en el parto en embarazadas con hepatitis crónica en un alto por-

Tabla 4. Diagnóstico simplificado de hepatitis

HBsAg	Anti-VHA IgM	Anti-HBc IgM	Anti-VHC	Anti-VHD	Diagnóstico
+	-	+	-	-	Hepatitis aguda B
+	-	-	-	-	Hepatitis crónica B
+	+	-	-	-	Hepatitis aguda A superpuesta a hepatitis crónica B
+	+	+	-	-	Hepatitis aguda A y B
-	+	-	-	-	Hepatitis aguda A
-	+	+	-	-	Hepatitis aguda A y B (HBsAg por debajo del umbral de detección)
-	-	+	-	-	Hepatitis aguda B (HBsAg por debajo del umbral de detección)
+	-	+	-	+	Hepatitis B y D (coinfeción)
+	-	-	-	+	Sobreinfección delta en un portador de HBsAg
-	-	-	+	-	Hepatitis aguda C

VHA: virus de la hepatitis A; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis D.

centaje o agudo. Si la madre es Ag HBe+ aumenta el riesgo de contagio en un 90%-95% de los casos. En niños asintomáticos y Ag HBs+ aumenta el riesgo de convertirse en portadores.

Hepatitis D: hay que vacunar contra la hepatitis B a las personas susceptibles.

Hepatitis C: la heterogeneidad en el genotipo y especies hace muy difícil conseguir una vacuna eficaz.

Otras formas clínicas de hepatitis

La hepatitis anictérica se manifiesta clínicamente de manera similar a la forma icterica, pero sin la aparición de ictericia.

En la hepatitis colestásica aparece coluria intensa, acolia y prurito. Tiene un buen pronóstico.

La hepatitis prolongada es debida a un alargamiento del período prodrómico o del período icterico. Otras veces se manifiesta por persistencia de elevación de transaminasas o recurrencias cuando todos los parámetros se habían normalizado.

La hepatitis grave es una hepatitis icterica con manifestaciones de enfermedad grave (ascitis, afectación del estado general, etc.) pero sin llegar a hepatitis fulminante.

La hepatitis fulminante también se denomina necrosis hepática masiva. La prevalencia es de 2/1.000 hepatitis ictericas. Se da sobre todo en la hepatitis B y D, siendo más frecuente en la coinfección. En España la causa más frecuente la constituye el virus de la hepatitis D (fig. 3).

En la exploración física el hígado disminuye de tamaño muy rápidamente, y en las pruebas de laboratorio todos los parámetros aparecen bajos, excepto el cloro; alcalosis respiratoria por hipoxemia.

El tratamiento indicado es el trasplante hepático.

Hepatitis inducidas por tóxicos y medicamentos

Patogenia. La biotransformación hepática de xenobióticos comprende dos fases:

- 1) La primera es llevada a cabo por el retículo endoplásmico y sus enzimas que catabolizan dichos productos.
- 2) En la segunda los metabolitos resultantes de la catabolización se conjugan con otras moléculas hidrosolubles eliminándose por vía renal o biliar.

En los mecanismos de hepatotoxicidad se distinguen dos fases:

- 1) Por el propio xenobiótico: relación entre las tasas del tóxico y el grado de toxicidad.
- 2) Por los metabolitos (es el más frecuente), que puede ser directo (mediado por radicales libres) o indirecto (los metabolitos que se unen a otras moléculas actúan como haptenos volviendo antigénicas a proteínas normales).

Anatomía patológica. Véase la tabla 5.

Diagnóstico. No exhiben características clínicas, analíticas o anatomopatológicas específicas que permitan un diagnóstico de certeza, requiriendo un alto índice de sospecha.

La cronología de la exposición al agente sospechoso es de capital importancia, teniendo en cuenta que el período de latencia es de una semana a tres meses.

Pronóstico. Depende de la extensión de la necrosis parenquimatosa y del tipo de lesiones, siendo las de carácter hepatocelular de peor pronóstico que las colestásicas, sobre todo si se acompañan de ictericia.

Tratamiento. En general suele ser inespecífico (excepto si se trata del paracetamol en donde se usa su antídoto la N-acetil-cisteína) y consiste en la rápida retirada del agente,

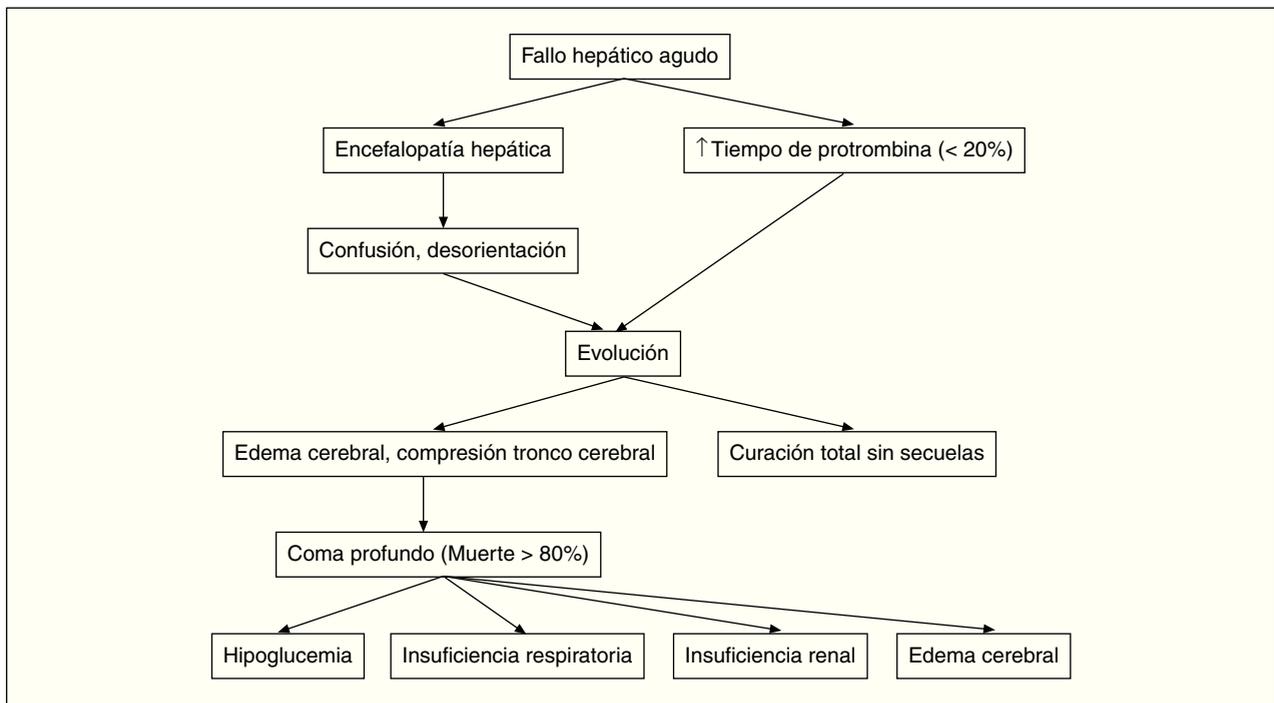


Figura 3. Mecanismo de producción de la hepatitis fulminante.

Tabla 5. Lesiones hepáticas inducidas por xenobióticos

Lesiones	Lesiones hepáticas inducidas por xenobióticos (agentes responsables)
Lesiones agudas (menos de 3 meses de evolución)	
I. Hepatocelulares	
a) Necrosis e inflamación	
1. Predecibles (hepatotóxicos)	Ácido nicotínico, ácido valproico, amodiaquina, aspirina, ciclofosfamida, cobre, cocaína, didanosina, etoximetilenedioximetanfetamina (estasis), fialuridina, fósforo, hierro, paracetamol, tetraciclinas, tetracloruro de carbono
2. No predecibles (reacciones adversas)	
2.1. Reacción inmunoalérgica	Alfa-metildopa, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, etretinato, fenindiona, fenitoína, nifedipino, nitrofurantoína, sulfonamidas, sulfosalacina, verapamilo
2.2. Idiosincrasia metabólica	Ácido tienílico, captopril, dantroleno, disulfiram, etionamida, halotano, iproniaca, isoniaca, ketoconazol, nicotinamida, PAS, penicilinas, pirazinamida, rifampicina
2.3. Hepatitis granulomatosa	Alfa-metildopa, alopurinol, carbamacepina, fenilbutazona, fenitoína, hidralacina, quinidina
b) Esteatosis	
1. Macrovesicular	Glucocorticoides, etanol, metotrexato
2. Microvesicular	Ácido acetilsalicílico, ácido valproico, aflatoxina B1, amiodarona, L-asparaginasa, fialuridina, fósforo, hipoglicina (enfermedad del vómito jamaicano), tetraciclinas
II. Biliares	
1. Colestasis simple o sin hepatitis (canalicular)	Anovulatorios, esteroides androgénicos y anabólicos, clorpromacina, sulfonamidas, ketoconazol, ibuprofén, ácido clavulánico
2. Colestasis con hepatitis (hepatocolangitis)	Amitriptilina, arsefamina, azatioprina, captopril, cimetidina, clorpromazina, clorpropamida, cloxacilina, dicloxacilina, estolato de eritromicina, fenilbutazona, flucloxacilina, gliburida, haloperidol, ibuprofén, imipramina, ketoconazol, nitrofurantoína, oxacilina, piroxicam, ranitidina, sulfonamidas, sulindac, tolacemida, tolbutamina, troleandomicina
3. Colestasis con lesión ductal (colangiilitis):	Aceite de colza tóxico, alopurinol, arsfenomina, carbamacepina, clorpromacina, clorpropamida, dantrolona, dextropropoxifeno, 4,4'-diaminodifenilmetano (ictericia de Epping), fenitoína, flucloxacilina, paraquat
III. Vasculares	
1. Peliosis hepática y dilatación sinusoidal	Anovulatorios, arsénico, azatioprina, cloruro de vinilo, danazol, dióxido de torio, esteroides androgénicos y anabólicos, tamoxifeno, 6-tioguanina, vitamina A
2. Enfermedad venoclusiva del hígado	Alcaloides de pirrolicidina (senecio, crotalaria), arsénico, azatioprina, busulfán, ciclofosfamida, dióxido de torio, flumida y otros antineoplásicos, mitomicina, 6-tioguanina, uretano
3. Síndrome de Budd-Chiari	Alcaloides de pirrolicidina, anovulatorios, antineoplásicos, azatioprina, dacarbacina, dióxido de torio
4. Arteritis	Alopurinol, fenitoína, metilamfetamina, penicilina, sulfonamidas
Lesiones crónicas (más de tres meses de evolución)	
I. Hepatocelulares	
1. Hepatitis crónica	Ácido tienílico, alfa-metildopa, clometacna, dantroleno, diclofenaco, etretinato, isoniaca, nitrofurantoína, paracetamol, oxifenasetina, propiltiouracilo, sulfonamidas
2. Fosfolipidosis	Amiodarona, amitriptilina, cloroquina, clorpromacina, 4,4'-dietilaminoetoxihexestrol, estrógenos sintéticos, imipramina, maleato de perhexilina, propranolol, tiordacina
3. Esteatohepatitis no alcohólica	Amiodarona, estrógenos, nifedipino, glucocorticoides, 4,4'-dietilaminoetoxihexestrol, maleato de perhexilina
4. Fibrosis hepática	Arsénico (licor de Fowler), azatioprina, cloruro de vinilo, dióxido de torio, hipervitaminosis A, metotrexato, sales de cobre
5. Cirrosis hepática	Véanse las lesiones crónicas anteriores.
6. Esclerosis hepatoportal	Antineoplásicos, arsénico, azatioprina, cloruro de vinilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, vitamina A
II. Biliares	
1. Síndrome de los conductillos biliares evanescentes	Tolbutamina, clorpromacina, tiabendazol, metiltestosterona, flucloxacilina
2. Tipo colangitis esclerosante	Escolicidas intrabiliares (formaldehído), 5'-fluorodesoxiuridina
III. Vasculares	
IV. Neoplásicas	
1. Adenomas	Enantato de testosterona, estrógenos anovulatorios y anabolizantes 17a alquilados
2. Carcinoma hepatocelular	Andrógenos anabolizantes, anovulatorios, arsénico, dióxido de torio, cloruro de vinilo
3. Angiosarcoma	Andrógenos anabolizantes, arsénico, cloruro de vinilo, dióxido de torio, estilboestrol, fenelcine, sales de cobre
V. Otras	
1. Hiperplasia difusa	Anovulatorios, esteroides anabolizantes
2. Hiperplasia nodular regenerativa	Aceite de colza tóxico, anabolizantes, anovulatorios, antineoplásicos, azatioprina, busulfán

medidas sintomáticas y de soporte, y sobre todo preventivas, evitando utilizar fármacos con elevado potencial hepatotóxico.

Pueden ensayarse los corticoides si la hepatotoxicidad es secundaria al síndrome de hipersensibilidad, pero su validez no está del todo demostrada.

Hepatitis crónica

Inflamación y necrosis hepática que persiste durante más de 6 meses.

Clasificación:

1) Etiológica.

A) Vírica.

Interferón α (IFN- α): 5-10 millones UI/3 veces/semana durante 3-12 meses que consigue una tasa de seroconversión del 40% de la fase replicativa a la no replicativa, mejora los hallazgos histológicos y aproximadamente un 10% de desaparición del Ag HBs

Hay otros fármacos recientes, como famciclovir, con eficacia y potencia antivírica menor que la lamivudina, a dosis de 100 mg/día durante 4-12 semanas consigue una reducción rápida de la replicación, pero su interrupción da lugar a recurrencias

- B) Autoinmunitaria.
 C) Otras: por medicamentos, criptogenética, etc.
 2) En grados.
 A) Necrosis periportal y en sacabocados; rotura de la placa limitante de hepatocitos periportales por células inflamatorias.
 B) Necrosis confluyente: puentes entre estructuras vasculares, tractos portales entre sí o con venas centrolobulillares (necrosis en puentes).
 C) Necrosis intralobulillar.
 D) Inflamación portal.
 3) Estadios.
 A) 0. No hay fibrosis.
 B) 1. Fibrosis leve.
 C) 2. Fibrosis moderada.
 D) 3. Fibrosis intensa, incluyendo fibrosis en puentes.
 E) 4. Cirrosis.

Hepatitis crónica vírica

Hepatitis B. Fases: replicativa: hepatitis grave: Ag Hbe+, ADN-polimerasa, ADN-VHB, Ag HBc+; no replicativa: hepatitis mínima o leve o asintomática: Ig anti Hbe, Ig G anti HBc.

Para su tratamiento se emplea interferón α (IFN- α): 5-10 millones UI/3 veces/semana durante 3-12 meses que consigue una tasa de seroconversión del 40% de la fase replicativa a la no replicativa, mejora los hallazgos histológicos y aproximadamente un 10% de desaparición del Ag HBs; aumenta la respuesta en sujetos con hepatitis más activas, transaminasas más elevadas y replicación vírica menos intensa; disminuye la respuesta en niños que adquirieron la infección a través de su madre, varones homosexuales, sujetos positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) y otros inmunodeprimidos. Entre sus efectos secundarios destacamos síntomas pseudogripales, depresión medular, labilidad emocional y reacciones autoinmunes. Los análogos de los nucleósidos: ARA-A: su uso se abandonó por su toxicidad y se administran por vía parenteral. Hay otros fármacos recientes, como famciclovir, con eficacia y potencia antivírica menor que la lamivudina, a dosis de 100 mg/día durante 4-12 semanas consigue una reducción rápida de la replicación, pero su interrupción da lugar a recurrencias. Es de fácil administración y menores efectos secundarios, pero la menor durabilidad de la respuesta sostenida obliga a prolongar el tratamiento con el consecuente desarrollo de mutantes, al igual que ocurre con lobucavir, adefovir y entecavir.

Los glucocorticoides están contraindicados, pues a pesar de que atenúan la actividad inflamatoria, favorecen la replicación. Los derivados de la timosina como el IFN- β o

γ no han ofrecido resultados concluyentes. Las vacunas terapéuticas con capacidad para estimular a los linfocitos CD8 por el momento no han sido positivas.

La hepatitis D se produce tras sobreinfección por el virus D de un portador crónico del virus B. Se trata de una hepatitis grave con o sin cirrosis. Serología: anti VHD, ARN-VHD, Ag HBs, Ig G anti HBc, también anti LKM-3 en suero contra mucosas hepáticas y renales. No hay ningún tratamiento eficaz; el IFN sólo reduce tasas de ARN-VHD y transaminasas mientras dura el tratamiento.

En la hepatitis C la evolución es relativamente benigna, aunque la cirrosis secundaria (25%) se ha relacionado con la aparición tardía de carcinoma hepatocelular, siendo el riesgo mayor si Ag HBs+ y si se consume alcohol. El *screening* se realiza mediante α fetoproteína y ecografía cada 6-12 meses.

Serología: anti VHC, RNA-VHC, anti LKM 1.

El tratamiento: con IFN- α (3 millones UI/3 veces/semana/un año) que consigue la normalización de las transaminasas y desaparición del ARN vírico. Los factores predictivos más importantes de respuesta al tratamiento son el genotipo del virus y el ARN vírico: si el genotipo es el 1 o la viremia es elevada responden mal al tratamiento; si el genotipo es el 2 y 3 o la viremia es baja responden bien. El IFN- α más ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 6 meses consiguen la resolución del 60% de pacientes que recayeron tras el tratamiento con IFN y el 40% de los que nunca fueron tratados. El IFN pegilado (una vez por semana) tiene similar eficacia al anterior, pero con menos efectos secundarios.

Hepatitis autoinmunitaria

La patogenia autoinmunitaria está justificada por la presencia de células T citotóxicas, autoAc circulantes FR+ e hipergammaglobulinemia, y por su asociación a otras enfermedades autoinmunes.

En la serología se encuentra ANA+, anti LKM1 e hipergammaglobulinemia.

Para su tratamiento se indica prednisona o prednisolona (60 mg/día); prednisona (30 mg/día) + azatioprina (150 mg/día) hasta obtener remisión; 6-mercaptopurina a dosis bajas en combinación con corticoides en sujetos resistentes a corticoides o con intolerancia a azatioprina; se admi-

El IFN- α más ribavirina durante 6 meses consiguen la resolución del 60% de pacientes que recayeron tras el tratamiento con IFN y el 40% de los que nunca fueron tratados. El IFN pegilado tiene similar eficacia

nistra ciclosporina si están contraindicadas las anteriores. El tacrolimus tiene mecanismo de acción similar al anterior, pero más potente.

CIRROSIS HEPÁTICA

Se trata de una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado que se caracteriza por fibrosis y nódulos de regeneración, que son consecuencia de la necrosis de hepatocitos, y el colapso de la red de reticulina con posterior depósito de tejido conectivo y distorsión del lecho vascular.

Clínica

Suele manifestarse entre los 40-60 años siendo más frecuente en el sexo masculino.

Los signos y síntomas pasan por signos cutáneos como arañas vasculares y telangiectasias y eritema palmar; las alteraciones endocrinas como atrofia testicular, disminución de la libido e impotencia coeundi, ginecomastia, trastornos del ciclo menstrual y trastornos de la distribución del vello corporal. Ambos signos, los cutáneos y las alteraciones endocrinas, se deben a trastornos metabólicos hormonales, entre ellos el aumento de estrógenos por reducción del aclaramiento hepático; hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y resistencia periférica a la insulina. Se producen alteraciones ungueales como fragilidad, inversión en vidrio de reloj, estriación longitudinal y opacidad blanquecina. También se produce hepatoesplenomegalia e ictericia ocasionada por hemólisis excesiva debida a toxicidad alcohólica, mecanismos inmunitarios o aumento de la destrucción esplénica de hematíes. Otro síntoma es la hipertrofia parotídea y contractura de Dupuytren, y la pérdida progresiva de peso con desaparición del panículo adiposo, sobre todo en brazos y piernas, anorexia y astenia importantes. Estos dos últimos síntomas se deben a los efectos del alcohol. Aparecen alteraciones cardiovasculares con disminución de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del gasto cardíaco (GC) y disminución de la tensión arterial; el síndrome hepatopulmonar por vasodilatación pulmonar y/o anastomosis arteriovenosas pulmonares: hipoxemia que aumenta en ortostatismo.

Diagnóstico

Laboratorio: hiperbilirrubinemia directa e indirecta, transaminasas normales o aumentadas, fosfatasa alcalina aumentada sobre todo si existe colestasis, GGT aumentada sobre todo si hay colestasis e ingesta de alcohol, hipergammaglobulinemia contra los Ag de origen intestinal no depurados, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia, colesterol disminuido, trastornos de la coagulación por déficit de la síntesis de factores de coagulación. La anemia puede ser microcítica hipocrómica si hay pérdidas hemáticas del tubo digestivo, macrocítica si existe déficit de ácido fólico o por acción tóxica del alcohol y normocítica si hay hemólisis, trombopenia y leucopenia si existe hipersplenismo.

Exploraciones complementarias: ecografía abdominal: la más útil y de mejor perfil coste-eficacia. Demuestra ta-

La biopsia hepática es la única técnica que establece el diagnóstico con seguridad

maño del hígado y del bazo, ascitis, colaterales portosistémicas, aumento del diámetro de la vena porta y esplénica si existe hipertensión portal (HTP).

La fibrogastroscoopia demuestra la presencia de varices esofágicas; la biopsia hepática es la única técnica que establece el diagnóstico con seguridad. La gammagrafía con Tc99: índice de función de células de Kupffer. Captación hepática del coloide irregular con aumento de éste por médula ósea y bazo a través de anastomosis portosistémicas.

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) se utilizan para el estudio de nódulos hepáticos sugestivos de hepatocarcinoma.

Pronóstico

Un 50% sobreviven a los 10 años del diagnóstico de la cirrosis y un 30% tres años después de la descompensación.

Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia hepática, la hemorragia digestiva, infecciones y hepatocarcinoma.

La única medida plenamente eficaz para aumentar la supervivencia es el trasplante hepático.

Tratamiento

Como medidas generales se recomienda una dieta libre y equilibrada con abstinencia de alcohol, prohibir antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por peligro de hemorragias digestivas y ascitis, prohibir tranquilizantes o hipnóticos por peligro de que produzcan encefalopatía hepática, administrar vitamina B, C y ácido fólico si existe anemia megaloblástica o diátesis hemorrágicas por hipoprotrombinemia, pues no suelen responder a la administración de vitamina K.

El trasplante hepático está indicado sobre todo en cirrosis hepáticas avanzadas. Sus indicaciones se centran en encefalopatía hepática crónica o recidivante, ascitis con retención intensa de sodio y agua, insuficiencia renal y/o signos de trastorno hemodinámico grave, hemorragia digestiva por varices esofágicas sin respuesta a tratamiento médico ni endoscópico, insuficiencia hepática avanzada, infecciones bacterianas graves como bacteriemia y peritonitis espontánea bacteriana.

Etiología

Alcohol

Hay una clara relación entre el consumo de alcohol y la lesión hepática, estimándose un promedio de 180 g/día de etanol durante 25 años para desarrollar cirrosis.

Patogenia. Por toxicidad directa, por la producción de acetaldehído, acetato y desequilibrio redox; también influye el sexo, Ag de histocompatibilidad, isoenzimas de la alcohol y aldehído deshidrogenasa, malnutrición, alteraciones inmunológicas y virus de la hepatitis B y C.

Diagnóstico diferencial o clasificación

Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia hepática, la hemorragia digestiva, infecciones y hepatocarcinoma.

La única medida plenamente eficaz para aumentar la supervivencia es el trasplante hepático.

1) Esteatosis o hígado graso.

– Anatomía patológica y patogenia: hígado aumentado de tamaño, amarillento, grasiento y duro con grandes vacuolas grasas macrovesiculares.

– Clínica: suele ser asintomática con hepatomegalia blanda e indolora. Elevación de la GGT y pequeños aumentos de transaminasas.

– Pronóstico y tratamiento: la abstinencia del alcohol conduce a la remisión de los síntomas.

2) Hepatitis alcohólica

– Anatomía patológica: necrosis celular con infiltrado inflamatorio con leucocitos polimorfonucleares (PMN) de localización centrolobulillar. Hepatocitos grandes con citoplasma claro con material intensamente acidófilo o cuerpos de Mallory.

– Clínica: desde formas asintomáticas a fulminantes. Síntomas y signos: astenia, anorexia, náuseas y vómitos, hepatomegalia dolorosa, ictericia, fiebre (alrededor de 39 °C), estigmas de alcoholismo, ascitis, hemorragia, encefalopatía, etc.

– Laboratorio: hipertransaminasemia, GOT/GPT > 2, GGT muy elevadas, aumento de FA (GGT/FA > 5), hiperbilirrubinemia conjugada, anemia macrocítica, trombocitopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda.

– Pronóstico: muerte inmediata en un 10%-25% que vendrá dada por la presencia o ausencia de complicaciones graves (encefalopatía, TP < 50%, Bb > 12 mg/dl, insuficiencia renal, etc.).

– Tratamiento: la abstinencia alcohólica. De soporte con la corrección de trastornos electrolíticos, aporte calórico, tratar las infecciones, complejos polivitamínicos. Específico según las complicaciones que presente, siendo los más efectivos los glucocorticoides, suplementos nutricionales y de aminoácidos. Otros fármacos como la pentoxifilina (-TNF- α) en hepatitis grave parece disminuir la mortalidad posiblemente por un menor desarrollo del síndrome hepatorenal.

3) Cirrosis alcohólica

– Anatomía patológica: necrosis celular y producción de fibroblastos que forman tabiques de tejido conectivo que terminan por contactar triadas portales y venas centrolobulillares. Hígado de tamaño pequeño, normal o aumentado, pero duro y nodular.

– Clínica y tratamiento: son iguales que en la hepatitis. Se están ensayando sustancias como la adenosilmetionina cuya administración durante dos años parece mejorar la supervivencia, sobre todo en estadios A y B de Chile; la fosfatidilcolina es útil sobre la fibrosis hepática y otros en fase de estudio con propiedades antifibrogénicas y/o antioxidantes como malotilato, siliramina y metadoxina.

Posnecrótica o vírica

– Etiología: del 5%-10% debidas al VHB. Hasta en el 80% de enfermos se detectan Ac anti VHC.

– Anatomía patológica: hígado de pequeño tamaño con nódulos de células hepáticas separadas por anchas bandas de fibrosis.

– Clínica y laboratorio: el común a todas las cirrosis.

– Tratamiento en las producidas por hepatitis C: IFN más ribavirina, excepto si existe anemia e hiperesplenismo grave. Actualmente se utiliza el IFN pegilado aunque se desconoce la eficacia de su asociación con ribavirina. Si son producidas por hepatitis B se opta por IFN recombinante, excepto si hay insuficiencia hepática e hiperesplenismo. No se recomienda lamivudina por el riesgo de cepas mutantes debiendo reservarse para las cirrosis avanzadas pretrasplante.

Biliar

1) Primaria: inflamación crónica y obliteración fibrosa de los conductillos biliares intrahepáticos

La etiopatogenia es desconocida aunque pueden estar involucrados trastornos de la respuesta inmunitaria por su asociación con enfermedades autoinmunes (síndrome de CREST, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjogren, etc.), por la aparición en más del 90% de AAM (Ac anti-mitocondriales) circulantes y en un 80%-90% por crioproteínas constituidas por inmunoglobulinas capaces de activar la vía alternativa del complemento. Incidencia elevada de HLA-DR3 y DR-4.

En la anatomía patológica hay 4 estadios: I.- Lesión portal: inflamación y agrandamiento del espacio porta. Lesión y rotura de células ductales de los conductos biliares septales e interlobulillares. II.- Lesión periportal: inflamación periportal y portal sin fibrosis septal con reducción del número de conductos biliares portales y numerosos ductulos neoformados periportales. III.- Fibrosis septal: tabiques fibrosos en lobulillos y depósito de pigmento biliar. IV.- Cirrosis: formación de nódulos de regeneración.

Clínica: se manifiesta con mayor frecuencia en mujeres entre 35 y 60 años con una relación mujer/varón de 9/1.

Síntomas y signos: prurito (síntoma más precoz), lesiones por rascado, ictericia, aumento de la pigmentación cutánea, hiperlipidemia (por aumento del colesterol) que dará lugar a xantelasmas y xantomos, esteatorrea (por disminución de la secreción de ácidos biliares que producen una malabsorción intestinal), hepatomegalia y esplenomegalia, osteodistrofia (por malabsorción de proteínas liposolubles vitamina K-dependientes, entre ellas la vitamina D), dando lugar a osteoporosis.

Laboratorio: hiperbilirrubinemia directa, aumento de FA 2-5 veces por encima de lo normal, aumento de la actividad 5-nucleotidasa, aumento de GGT, aumento de colesterol y ácidos biliares, hipergammaglobulinemia con aumento de Ig M y crioglobulinas y AAM (90%-95%).

Diagnóstico: prácticamente de certeza si se da en mujer de mediana edad con prurito asociado o no a ictericia, aumento de la FA e Ig M, AAM+ y biopsia hepática compatible.

Biliar.

Diagnóstico: prácticamente de certeza si se da en mujer de mediana edad con prurito asociado o no a ictericia, aumento de la FA e Ig M, AAM+ y biopsia hepática compatible.

Un aumento del flujo sanguíneo venoso portal promovido por factores endógenos de origen endotelial y humorales (aumento de óxido nítrico, prostaglandinas [PG]) que han producido una vasodilatación esplácnica

Tratamiento: en la actualidad se utiliza como específico el ácido urodesoxicólico que retrasa la progresión de la enfermedad y aumenta la supervivencia; si no hay respuesta adecuada se están ensayando tratamientos combinados con budesonida, colchicina y metotrexate. De forma sintomática se puede administrar 100.000 U/mes de vitamina D intramuscular; 100.000 U/mes de vitamina A intramuscular; vitamina K si hay hipoprotrombinemia; colestiramina (12 g/día) si existe prurito, y si no hay respuesta se puede usar la rifampicina (10 mg/kg) que es de mayor eficacia que el fenobarbital; triglicéridos de cadena media si hay malabsorción intestinal y trasplante hepático si el pronóstico es grave por aparición de complicaciones.

2) Secundaria: obstrucción prolongada, parcial o completa del conducto hepatocólico o ramas principales.

Etiología: en adultos las causas más frecuentes son las estenosis postoperatorias o cálculos biliares, menos frecuentes son la pancreatitis crónica y la colangitis esclerosante primaria. En niños las causas más frecuentes son la atresia biliar y la fibrosis quística.

Anatomía patológica y patogenia: se describen 4 estadios: I.- Éxtasis biliar y zonas focales de necrosis centrolobulillar más necrosis periportal. II.- Proliferación y dilatación de conductos y conductillos biliares portales. III.- Colangitis estéril o infectada con cúmulos de PMN alrededor de los conductos biliares. IV.- Dilatación progresiva de espacios porta y fibrosis.

Clínica: signos y síntomas: ictericia y prurito, fiebre, dolor en hipocondrio derecho.

Laboratorio: similar a cirrosis biliar primaria excepto AAM+.

Tratamiento: eliminación de la obstrucción al flujo biliar.

HIPERTENSIÓN PORTAL

Incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal que dará lugar a la formación de circulación colateral o *shunts* portosistémicos (flujo sanguíneo derivado a circulación sin pasar por el hígado) con las siguientes consecuencias: hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, esplenomegalia e hiperesplenismo.

Fisiopatología

$$P = Q \times R$$

El aumento de la presión portal puede ser debido al incremento de la resistencia vascular producida por un componente fijo condicionado por la distorsión de los vasos, debido a los nódulos cirróticos y la fibrosis, y a fenó-

menos trombóticos en pequeños vasos con la consecuente red de colaterales portosistémicas dilatadas, y por un componente variable debido a sustancias vasoactivas sobre todo endotelina I; a un aumento del flujo sanguíneo venoso portal promovido por factores endógenos de origen endotelial y humorales (aumento de óxido nítrico, prostaglandinas [PG]) que han producido una vasodilatación esplácnica. A nivel sistémico disminuye la presión arterial que para compensar estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático e hipersecreción no osmótica de ADH, con la consiguiente retención de sodio; se produce una hipervolemia, que a la vez aumenta la presión portal.

Etiología y clasificación

La resistencia puede aumentar a distintos niveles respecto a los sinusoides hepáticos. Dependiendo del nivel afectado se registran unas presiones con sus consiguientes manifestaciones clínicas (tabla 6).

HEMORRAGIA DIGESTIVA

Es la complicación más grave de la hipertensión portal. Tiene una mortalidad especialmente aumentada en el grupo C de la clasificación de Child-Puig (tabla 7).

Fisiopatología

Aunque la hemorragia puede originarse en cualquier punto donde haya colaterales venosas portosistémicas, el asiento más común se sitúa en la unión gastroesofágica (fig. 4), colaborando el grado de hipertensión portal y el tamaño de las varices (fig. 5).

Diagnóstico

Fibrogastroscoopia de urgencia.

Tratamiento

Reposición de la volemia: transfusiones para que el hematocrito se mantenga entre el 25%-35%; expansores del plasma para mantener una presión arterial sistólica (PAS) superior a 90 mmHg, una frecuencia cardíaca (FC) inferior a 100 l/min y una presión venosa central (PVC) inferior a 5 cmH₂O. Profilaxis de las complicaciones como shock hipovolémico, encefalopatía hepática, infecciones por gérmenes entéricos (con antibióticos del tipo norfloxacino). Hemostasia de la lesión sangrante mediante tratamiento farmacológico: vasopresina: potente vasoconstrictor sobre todo en territorio esplácnico disminuyendo el flujo y la presión portal, pero también en circulación sistémica, aumentando la presión arterial, disminuyendo el gasto

Tabla 6. Clasificación de la hipertensión portal

Tipo de hipertensión portal	Causas más frecuentes	Datos hemodinámicos	Diagnóstico etiológico	Principal manifestación clínica
Presinusoidal				
Prehepática	Trombosis y malformaciones esplenoportales	PSE y PSL normales PP y PE elevadas	Ecografía Angiografía	HDA (varices gástricas)
Intrahepática	Granulomatosis hepáticas HP idiopática	PSE y PSL normales PP y PE elevadas	Biopsia hepática	HDA (VE)
Mixta (sinusoidal y presinusoidal) (siempre intrahepática)	10% cirrosis no alcohólicas Fases avanzadas de HP presinusoidales intrahepáticas	PSL normal Aumento de PSE, PP y PP PSE < PP	Biopsia hepática	HDA (VE), ascitis
Sinusoidal (siempre intrahepática)	Hepatitis alcohólica Cirrosis alcohólica Otras cirrosis	PSL normal, PSE elevada PSE = PP	Biopsia hepática	HDA (VE), ascitis encefalopatía
Postsinusoidal				
Intrahepática	Trombosis de las venas suprahepáticas	PVCI normal Aumento de PSL, PSE, PP, PE	Cateterismo	Ascitis
Posthepática	Trombosis y malformaciones de la vena cava	Elevación de PVCI, PSL, PSE, PP y PE	Cateterismo	Ascitis

HDA: hemorragia digestiva alta; HP: hipertensión portal; PE: presión esplénica; PP: presión portal; PSE: presión suprahepática enclavada; PSL: presión suprahepática libre; PVCI: presión vena cava inferior; VE: varices esofágicas.

cardíaco (GC), flujo coronario y FC, por tanto estará contraindicado en cardiopatas e hipertensos. La dosis oscila entre 0,4-0,8 U/min en perfusión intravenosa continua y se mantiene hasta 24 horas después de conseguir la hemostasia. La vasopresina + nitroglicerina (NTG) reduce efectos adversos de la vasopresina: actualmente obligada su combinación si se utiliza la primera. La glipresina o terlipresina es un derivado sintético de la vasopresina a dosis de 2 mg/4 h; tiene menor toxicidad cardiovascular que la anterior, lo que permite administrarla durante un tiempo más prolongado. Su administración precoz ha demostrado una disminución de la mortalidad. La somatostatina tiene

la misma función que la vasopresina, pero sin sus efectos secundarios. La dosis oscila entre 250-500 mg/h en perfusión continua intravenosa y debe ir precedida de un bolo intravenoso de 250 mg, que es aconsejable repetir hasta conseguir la hemostasia. Es tan eficaz como la escleroterapia de urgencia y la terlipresina. El octreótido y lanreótido inhiben la secreción gastrointestinal de péptidos vasodilatadores. El taponamiento esofágico se elige en caso de fracaso del tratamiento médico y endoscópico. Se realiza mediante dos tipos de balón: Sengstaken-Blakemore (dos balones), uno gástrico impactado en el cardias y otro esofágico que comprime directamente las varices; Linton-Nachlas (un balón) que ejerce una tracción continua sobre el cardias y queda interrumpida la circulación submucosa, por tanto las varices. Ambos tipos de balón poseen una gran eficacia (70%-90%) pero recidivan en un 50% de las ocasiones. Sus complicaciones más graves son la neumonía por aspiración y rotura de esófago. La escleroterapia endoscópica de urgencia se efectúa en dos sesiones, la primera a ser posible tras el ingreso, previo tratamiento farmacológico para cohibir la hemorragia y la segunda una semana después para prevenir la recidiva precoz. Sus complicaciones se presentan por las sustancias esclerosantes y

Tabla 7. Evaluación clínica del grado de insuficiencia hepática

Parámetro	Rango	Puntos
Encefalopatía(grado)	Ausente	1
	I y II	2
	III y IV	3
Ascitis	Ausente	1
	Ligera	2
	A tensión	3
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	1
	2-3	2
	> 3	3
Albúmina(g/dl)	> 3,5	1
	2-3	2
	> 3	3
Tasa de protombina	> 50	1
	30-50	2
	< 2.8	3

Grupo A: 5-6 puntos. Grupo B: 7-9 puntos. Grupo C: 10-15 puntos.

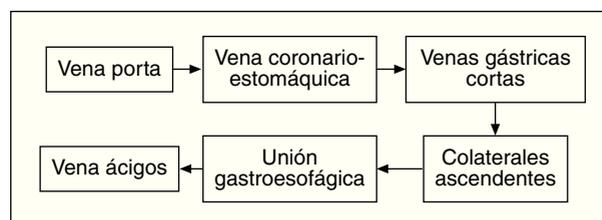


Figura 4. Formación de varices esofágicas.

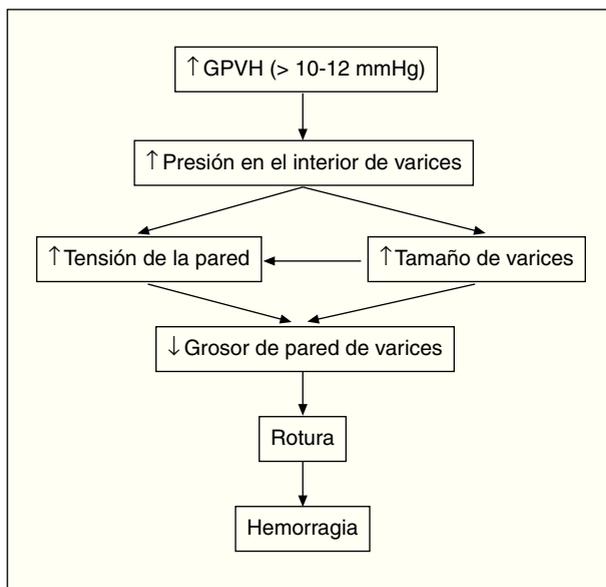


Figura 5. Mecanismo de producción de varices esofágicas.

consisten en hemorragias, estenosis, perforación y complicaciones respiratorias. No se ha demostrado superior al tratamiento farmacológico. La ligadura endoscópica se realiza mediante bandas elásticas, sobre todo para evitar la recidiva asociada a escleroterapia. Tiene una mínima incidencia de complicaciones locales y sistémicas. La derivación portosistémica mediante cortocircuitos no selectivos: α porto cava y α esplenorenal término-lateral y latero-lateral, y cortocircuitos selectivos: α esplenorenal distal. Entre las complicaciones destacamos: la mortalidad quirúrgica asociada, la encefalopatía en mayor o menor grado, según sean o no selectivos, llegando a un 50% de mortalidad en insuficiencia hepática avanzada, por lo que sólo pueden practicarse con seguridad en los pacientes con grado A de Child-Pugh. Tiene una notable disminución del flujo hepático.

Para evitar el riesgo de dichos cortocircuitos se introdujeron las derivaciones portosistémicas percutáneas intrahepáticas (DPPI) o TIPS (*shunt* portosistémico intrahepático transyugular), indicadas cuando hay un fracaso del tratamiento médico y endoscópico, sobre todo en sujetos en estadio B y C de Child-Pugh; se usa en prevención de la recidiva hemorrágica, sobre todo en candidatos al trasplante, en ascitis refractaria o recidivante y síndrome hepatorenal. Las posibles complicaciones son estenosis del trayecto cateterizado, de la propia técnica (hemoperitoneo, hemobilia, etc.) y encefalopatía. La transección esofágica es útil sobre todo en sujetos con trombosis esplenoportal con hemorragias incoercibles tras tratamiento farmacológico o endoscópico.

Prevención de la recidiva hemorrágica con propranolol o nadolol por vía oral a dosis suficientes para reducir un 25% la frecuencia cardíaca y/o un descenso de la presión portal. La terapia combinada sobre todo con 5 monohidrato de isosorbide potencia el efecto beneficioso. Tiene una eficacia superior al endoscópico. Otros fármacos co-

Para evitar el riesgo de dichos cortocircuitos se introdujeron las derivaciones portosistémicas percutáneas intrahepáticas (DPPI) o TIPS indicadas cuando hay un fracaso del tratamiento médico y endoscópico

mo clonidina, prazosín, prazosín más β -bloqueante y carvedilol, aunque disminuyen de forma evidente la presión portal (PP), no han demostrado en la actualidad su utilidad clínica. La esclerosis endoscópica no aporta ninguna ventaja respecto al propranolol. La ligadura endoscópica es más eficaz y segura que la esclerosis. La cirugía queda reservada para casos con buena función hepática, de lo contrario aumenta la mortalidad e índice de encefalopatía. El trasplante hepático en menores de 60 años que han presentado varios episodios de descompensación (hemorragia por varices, ascitis, etc.) constituye el único tratamiento curativo posible. Tratamiento profiláctico: el objetivo es prolongar la supervivencia, disminuyendo la mortalidad asociada al primer episodio hemorrágico. La escleroterapia tiene una eficacia similar al propranolol y a éste más 5 monohidrato de isosorbide, pero con menos efectos adversos.; el propranolol produce una disminución significativa del riesgo de sangrado y de mortalidad por hemorragia en cualquier subgrupo de pacientes. Su eficacia es superior al 50%. Si existe intolerancia se utiliza el 5 mononitrato de isosorbide. Los beta-bloqueantes más escleroterapia o ligadura mejoran la eficacia de cualquiera de ellos por separado. DIPP y cirugía derivativa se utilizan si falla el tratamiento farmacológico más endoscópico.

ASCITIS

Patogenia

Muchos son los factores involucrados en la aparición de ascitis. Entre ellos, los más importantes son los trastornos de la función renal (tabla 8) y la hipertensión portal sinusoidal (fig. 6) y postsinusoidal (fig. 7).

Tabla 8. Trastornos de la función renal

	No ascitis	Ascitis	Síndrome hepatorenal
Gasto cardíaco	Normal o aumentada	Aumentado	Aumentado
Presión arterial	Normal	Normal o reducida	Reducida
Resistencias vasculares sistémicas	Normales o reducidas	Reducidas	Reducidas
Volumen plasmático	Normal o aumentado	Aumentado	Aumentado
Actividad de sistemas vasoconstrictores	Normal	Aumentada	Aumentada
Resistencias vasculares renales	Normales	Normales o aumentadas	Aumentadas
Presión portal	Normal o aumentada	Aumentada	Aumentada

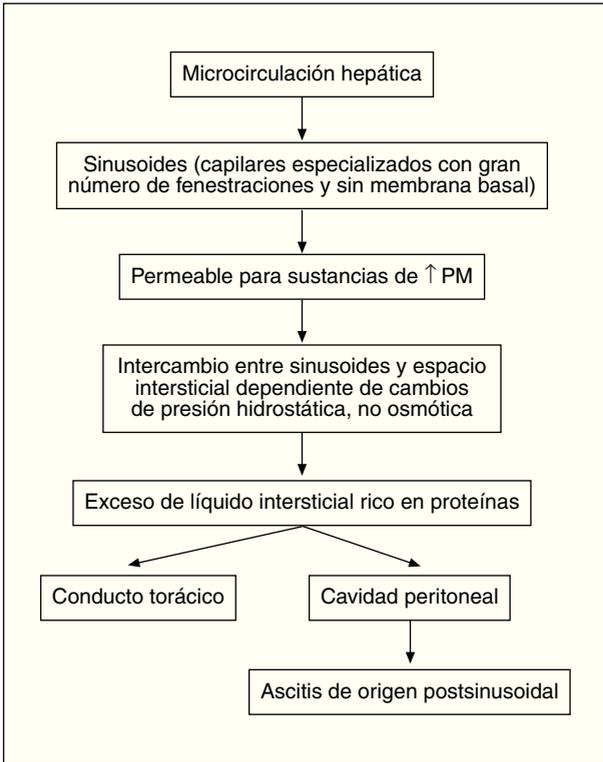


Figura 6. Mecanismo de producción de la ascitis de origen postsinusoidal.

Clínica

Se produce aumento del perímetro abdominal, sobre todo si es superior a 5 l, disnea por excesiva elevación del diafragma, herniaciones, derrame pleural (10%) y edemas de los miembros inferiores.

Diagnóstico

Análisis del líquido ascítico: leucocitos (más de 500/ μ l); pobre en albúmina (inferior a 10 g/l) y en glóbulos rojos (inferior a 1.000/ μ l) (tabla 9).

Tratamiento

Reposo en cama. Ya que la filtración renal mejora con el decúbito supino y dieta hiposódica (40-60 mEq/día).

Diuréticos. De asa: inhibe la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle; espironolactona: inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo colector. Su respuesta debe evaluarse regularmente con la determinación del peso corporal, volumen urinario y excreción del sodio. En la cirrosis con ascitis la espironolactona es más eficaz porque existe un hiperaldosteronismo acusado. Está indicada en ascitis de escaso volumen no susceptible de paracentesis terapéutica, ascitis de gran volumen que no puede ser eliminada completamente por paracentesis debido a adhe-

Tratamiento profiláctico: el objetivo es prolongar la supervivencia, disminuyendo la mortalidad asociada al primer episodio hemorrágico

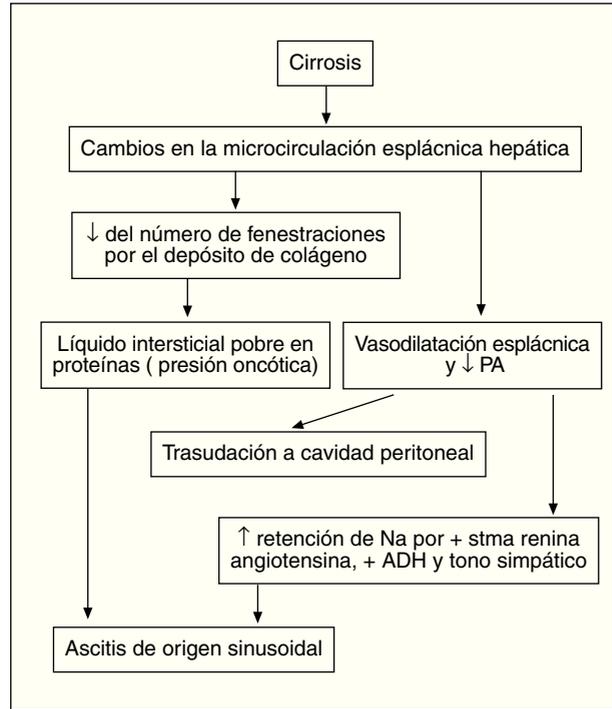


Figura 7. Mecanismo de producción de la ascitis de origen sinusoidal.

rencias intraperitoneales o edema de pared abdominal, prevención de la reacumulación de ascitis tras la paracentesis terapéutica y en edemas sin ascitis. Sus efectos secundarios pueden ser la insuficiencia renal secundaria a diuréticos, acidosis metabólica, hiperpotasemia, calambres musculares y ginecomastia secundarias a los diuréticos distales, hipopotasemia e hiponatremia dilucional secundarios a los diuréticos de asa y encefalopatía hepática.

Paracentesis evacuadoras. Método de elección en pacientes hospitalizados con gran volumen ascítico; es más rápido y eficaz. Se puede hacer de forma parcial (4-6 l/día) o total. Es esencial administrar seroalbúmina a razón de 8 g/l de ascitis extraída para expandir el volumen plasmático, pues de

Tabla 9. Evaluación de los pacientes con cirrosis y ascitis

Evaluación general
Exploración física
Pruebas de función hepática
Ecografía abdominal
Fibrogastroscopia
Biopsia hepática
Evaluación del líquido ascítico
Proteínas totales
Recuento celular
Cultivo
Evaluación de la función renal y circulatoria
Excreción urinaria de sodio (orina de 24 h)
Diuresis tras sobrecarga de agua (glucosado 5% 20 ml/kg/iv)
Electrolitos séricos
Creatinina sérica
Sedimento urinario y proteinuria
Presión arterial

iv: vía intravenosa.

Los beta-bloqueantes más escleroterapia o ligadura mejoran la eficacia de cualquiera de ellos por separado. DIPPS y cirugía derivativa se utilizan si falla el tratamiento farmacológico más endoscópico

lo contrario se produce una hipovolemia intensa que puede dar lugar a insuficiencia renal e hiponatremia. También se utilizan poligelina o dextrano 70, eficaces sobre todo si se extraen menos de 5 l. Se realiza bajo anestesia local en cuadrante inferior izquierdo. Está contraindicada si existen alteraciones de la coagulación y gran edema de pared.

Anastomosis peritoneovenosas. Actualmente su uso ha disminuido por sus efectos secundarios (obstrucción, trombosis venosa profunda [TVP], etc.).

DPPI o TIPS. Mejora la excreción de sodio y facilita la respuesta a los diuréticos en la ascitis refractaria.

Transplante hepático. Tratamiento potencial, pues aumenta la probabilidad de supervivencia a largo plazo. Los factores predictivos de mala evolución, útiles para inclusión en dicho tratamiento son alteración de la capacidad renal de excretar agua, hiponatremia dilucional, retención de sodio intensa, disminución del filtrado glomerular, hipotensión arterial y aumento de la actividad de renina y concentración de noradrenalina plasmática.

Enfoque práctico

Cuatro patrones:

1) Patrón A: ascitis ligera o moderada. Retención de sodio moderado sin alteración de la capacidad renal de excretar agua y con perfusión renal normal (nitrógeno de urea en sangre [BUN], Na y creatinina séricas Nr). Se realiza restricción moderada de sodio en la dieta (50 mEq/día) y se pauta espironolactona (100-200 mg/día).

2) Patrón B: ascitis de gran volumen. Retención de sodio intensa con alteración de la capacidad de excretar agua (hiponatremia dilucional) y perfusión renal normal o algo disminuida. Se practica paracentesis terapéutica total y se administra albúmina intravenosa. Posteriormente se suministra espironolactona (200 mg/día) más furosemina (40 mg/día).

3) Patrón C: ascitis refractaria. Igual que la anterior pero con perfusión renal muy disminuida (BUN y creatinina aumentadas) y sin respuesta al tratamiento diurético. Suele ser muy recidivante. Se realiza paracentesis evacuadora y se administra albúmina intravenosa junto con una dieta hiposódica estricta.

4) Patrón D: síndrome hepatorenal. Se suele dar ADH o derivados de forma prolongada, más albúmina y DPPI, aunque de elección es el trasplante hepático (tabla 10).

Leucocitos superiores a 500/ml; PMN inferior a 250/ml en líquido ascítico; cultivo positivo en un 30%-50%, dado que su positividad no es condición indispensable; glucosa y albúmina disminuidas

Tabla 10. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal

Criterios mayores

Filtrado glomerular bajo, estimado por una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min en ausencia de tratamiento diurético

Ausencia de shock, infección bacteriana activa, pérdida de fluidos o administración de fármacos nefrotóxicos

Falta de mejoría persistente de la función renal (disminución de la creatinina sérica a un nivel igual o inferior a 1,5mg/dl o aumento de aclaramiento de creatinina a un nivel de 40 ml/min o superior) después de la retirada del tratamiento diurético y expansión del volumen plasmático con 1,5 litros de un expansor plasmático

Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de cambios ecográficos sugestivos de uropatía obstructiva o enfermedad parenquimatosa renal

Criterios adicionales

Diuresis inferior a 500 ml/día

Sodio urinario inferior a 10 mEq/l

Osmolaridad urinaria superior a la osmolaridad plasmática

Menos de 50 hematíes por campo en el sedimento de orina

Sodio sérico inferior a 130 mEq/l

PERITONITIS ESPONTÁNEA BACTERIANA

Es la infección del líquido ascítico sin que existan focos intraperitoneales o causas exógenas que lo justifiquen.

Clínica

Fiebre, escalofríos, dolor abdominal espontáneo, diarrea, descompresión abdominal dolorosa. Si no hay clínica abdominal se debe sospechar si existe fiebre, leucocitosis y/o neutrofilia o deterioro inexplicado de las funciones hepática y renal.

Patogenia

La mayor parte de las bacterias que originan peritonitis espontánea bacteriana proceden del intestino y pasan a líquido ascítico por vía hematogena tras emigrar a través de la pared intestinal y de los linfáticos (fig. 8).

Diagnóstico

Leucocitos superiores a 500/ml; PMN inferior a 250/ml en líquido ascítico; cultivo positivo en un 30%-50%, dado que su positividad no es condición indispensable; glucosa y albúmina disminuidas. Etiología: Gram -, de origen entérico (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, etc.). También pueden proceder de otras localizaciones: respiratorio, urinario, etc., a través de la vía hematogena.

Diagnóstico diferencial con la peritonitis bacteriana secundaria cuyo tratamiento es quirúrgico a diferencia de la espontánea.

Tratamiento

Cuando se realiza el diagnóstico de la peritonitis espontánea bacteriana debe instaurarse inmediatamente el tratamiento antibiótico (tabla 11). Recientemente se ha demostrado que la expansión de volumen plasmático con seroalbúmina humana el primer y tercer día del diagnóstico disminuye la incidencia de insuficiencia renal y mortalidad. Es especialmente útil si presentan BUN superior a 30 mg/dl o Bb inferior a 4 mg/dl (tabla 11).

Recientemente se ha demostrado que la expansión de volumen plasmático con seroalbúmina humana el primer y tercer día del diagnóstico disminuye la incidencia de insuficiencia renal y mortalidad

El diagnóstico de encefalopatía aguda se plantea cuando están presentes alteraciones del estado mental, combinaciones variables de signos neurológicos como asterixis y un trazado electrocardiográfico característico con ondas lentas, simétricas y de alto voltaje

Tabla 11. Recomendaciones para el tratamiento de la peritonitis espontánea bacteriana

El diagnóstico se basa en la existencia de más de 250 polimorfonucleares en el líquido ascítico
 Iniciar inmediatamente tratamiento antibiótico. Los antibióticos de elección son las cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo cefotaxima 2 g/8-12 h)
 Mantener el tratamiento antibiótico hasta la desaparición de los signos de infección y la reducción de la cifra de polimorfonucleares por debajo de 250/ μ l
 Iniciar tratamiento profiláctico con norfloxacin 400 mg/día una vez resuelta la peritonitis

nución de la anhidrasa carbónica; insuficiencia renal; mercaptanos; NH_3 ; ácidos grasos de cadena corta y media.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Patogenia

Factores predisponentes: la disfunción hepatocelular avanzada y el cortocircuito intra o extrahepático de la sangre venosa portal que accede a la circulación sistémica evitando su paso por el hígado y dando lugar a alteraciones metabólicas en el sistema nervioso central (SNC).

Factores determinantes y desencadenantes: aumento de las sustancias nitrogenadas producidas entre otras por hemorragia digestiva alta (HDA), estreñimiento por la prolongada permanencia de las heces en colon e ingesta abundante de proteínas animales; aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina); benzodiazepinas que aumentan la snta GABA; diuréticos potentes como los de asa, dismi-

Clínica y diagnóstico

Encefalopatía aguda

El diagnóstico de encefalopatía aguda se plantea cuando están presentes alteraciones del estado mental, combinaciones variables de signos neurológicos como asterixis y un trazado electrocardiográfico característico con ondas lentas, simétricas y de alto voltaje (tabla 12).

Encefalopatía crónica

Se da sobre todo en pacientes con grandes comunicaciones portosistémicas. Los síntomas neuropsiquiátricos se instauran lentamente con exacerbaciones. El curso es crónico y rebelde.

El tratamiento consiste en eliminar desencadenantes, disminuir la absorción de nitrógeno mediante enemas de limpieza para evacuar restos fecales o de sangre si existe hemorragia digestiva; antibióticos no absorbibles del tipo neomicina (4-6 g/día) y otros como metronidazol que eliminan la flora intestinal productora de NH_3 , vancomicina y rifaximina; lactulosa (15-30 ml/8 h), o lactitol (10-20 g/8 h) laxantes osmóticos en estado acidótico que producen H^+ , que al unirse al NH_3 da lugar a NH_4 que se absorbe peor; aminoácidos ramificados fórmula F-080 para corregir la desproporción entre aminoácidos aromáticos y ramificados interfiriendo en la patogenia de la encefalopatía; dieta hipoproteica, siendo las proteínas animales las

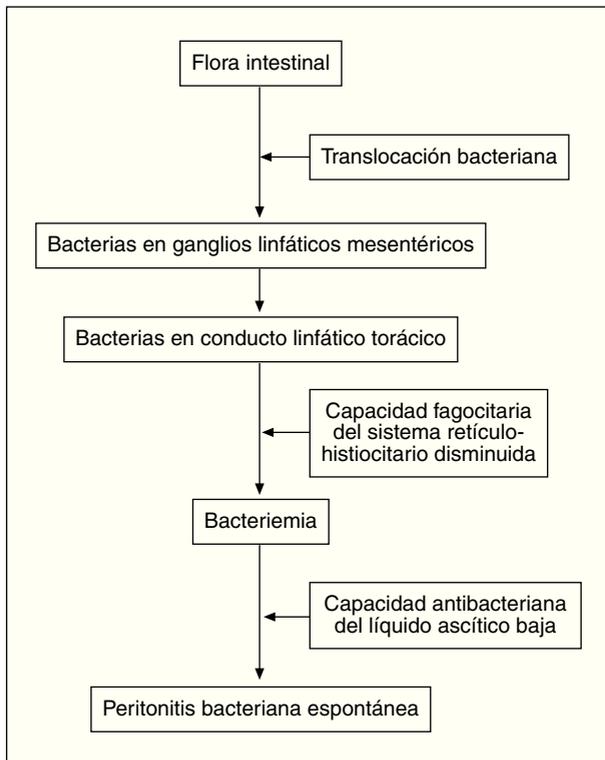


Figura 8. Patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis.

Tabla 12. Estadios clínicos de la encefalopatía hepática.

Estadio	Estado mental	Asterixis	EEG
I	Euforia o depresión Confusión ligera Habla farrullante Trastorno del sueño	+/-	Generalmente normal
II	Letargia, confusión moderada	+	Anormal
III	Gran confusión, habla incoherente, dormido	+	Anormal
IV	Coma	-	Anormal (Ondas Theta 5-7 c/seg.; Delta < 5 c/seg.; trifásicas)

EEG: electroencefalograma.

que deben restringirse más energicamente, flumazenilo, muy útil en los casos de encefalopatía desencadenada por benzodiacepinas; benzoato de sodio, zinc (sólo en casos de deficiencia) como fármacos que disminuyen los niveles plasmáticos de amonio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albillos A, Bosch J, García JC, Moitinho E, Ruiz L. Hipertensión Portal. Prevención de la hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 745-67.
- Ampurdanes S, Bruguera M. Cirrosis Hepática compensada. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 643-7.
- Andrade RJ, Lucena MI, Alcántara R. Lesiones Hepáticas provocadas por fármacos. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 663-73.
- Arroyo Pérez V, Gines Gisbert P. Ascitis. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt; 2000; p. 369-76.
- Berenger M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis Virales. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 591-629.
- Bosh Genover J. Hipertensión Portal. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt, 2000; p. 354-68.
- Bruguera Cortada M. Hepatitis vírica aguda. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt, 2000; p. 385-92.
- Bruix Tudó J, Bru Saumell C. Tumores del hígado. *Medicina Interna*, Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1, 2000; p. 439-43.
- Caballería J, Planas R. Hepatopatía alcohólica. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 648-56.
- Caballería Rovira J, Parés Darnaculleta A. Hepatopatías alcohólicas. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1, Harcourt, 2000; p. 416-20.
- Cárdenas A, Arrollo V. Fisiopatología y tratamiento de la ascitis y de los trastornos de la función renal en el paciente cirrótico. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 768-83.
- Caro-Patón Gómez A. Enfermedades metabólicas del hígado. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt, 2000; p. 421-5.
- Davis GL. Treatment of Chronic hepatitis C. *BMJ.com* Davis 323 (7322):1141. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C. *BMJ.com Abstracts*: Kjaergard et al. 323 (7322):1151.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Hepatitis viral aguda. *Principios Medicina Interna*. En: Harrison, editor. 14th ed. Vol II. Mc Graw Hill, 1998; p. 1904-22.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Hepatitis crónica. *Principios Medicina Interna*. En: Harrison, editor. 14th ed. vol II. Mc Graw Hil, 1998; p. 1927-35.
- Ginés Gisbert P, Arroyo Pérez V. Cirrosis Hepática. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt, 2000; p. 404-8.
- Guarner C, Soriano G. Peritonitis bacteriana espontánea. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 784-8.
- Moreno R. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 630-7.
- Parés A, Rodés J. Cirrosis biliar primaria. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 674-80.
- Podolski DK, Isselbacher KJ. Cirrosis y enfermedad hepática alcohólica. *Principios Medicina Interna*. En: Harrison, editor. 14th ed. Vol II. Mc Graw Hill, 1998; p. 1936-42.
- Poo JL, González S, Uribe M. Encefalopatía hepática. *Gastroenterología y Hepatología*. 3th ed. Harcourt, 2002; p. 789-803.
- Pujol Fariols R, Vilar Puig L. Enfermedades del hígado. *Compendio de Atención primaria*. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. Harcourt, 2002; p. 546-51.
- Sánchez Tapias JM. Hepatitis crónica. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt, 2000; p. 392-7.
- Solis Herruzo JA, Muñoz Yague MT. Hepatopatías por tóxicos y medicamentos. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. Harcourt, 2000; p. 397-403.
- Terés Quiles J, Mas Ordeig A. Insuficiencia hepática Aguda Grave y Encefalopatía hepática. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol 1. 2000; p. 376-84.
- Terés Quiles J, Sánchez Tapias JM, Bordes Alsinas JM. *Hepatología: Generalidades*. *Medicina Interna*. En: Farreras-Rozman, editor. 14th ed. Vol. 1. Harcourt, 2000; p. 333-8.