

Enfermedades hepáticas

José Luis Calleja^a, Agustín Albillos^b y Rafael Bañares^c

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

^bServicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España.

^cSección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

En el pasado congreso de la American Gastroenterological Association se han presentado novedades de interés en el tratamiento de la hepatitis C, especialmente relacionadas con el esperanzador incremento de la eficacia terapéutica de la combinación del tratamiento convencional con telaprevir, inhibidor selectivo de la proteasa viral. También se puso de manifiesto la influencia de la replicación viral del virus B en el desarrollo de complicaciones, especialmente el desarrollo de hepatocarcinoma. En este sentido, parece que fármacos como entecavir y tenofovir son capaces de proporcionar inhibiciones sostenidas de la replicación viral sin desarrollo de resistencias. En el campo de las complicaciones de la cirrosis se ha evidenciado la creciente influencia pronóstica de las infecciones bacterianas, asociadas a un incremento del riesgo de muerte. Asimismo, diversas comunicaciones han profundizado en el papel de la elastografía hepática tanto en la evaluación de la fibrosis hepática como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y en el trasplante hepático. La importancia de la enfermedad hepática por depósito de grasa ha quedado claramente reflejada en diversos estudios que confirman la influencia de la diabetes en la inflamación y la fibrosis y el incremento en la indicación de trasplante hepático por esta enfermedad, que por otra parte puede recaer en el injerto, especialmente en pacientes con mayor elevación del índice de masa corporal. En relación con el hepatocarcinoma, un metaanálisis y un modelo de decisión no fueron capaces de detectar diferencias en la supervivencia de los pacientes con tumores pequeños tratados con radiofrecuencia o cirugía.

Palabras clave: *Hepatitis C. Hepatitis B. Carcinoma hepatocelular. Elastografía de transición. Hígado graso no alcohólico. Insuficiencia hepática aguda. Infecciones bacterianas en la cirrosis.*

ABSTRACT

In Digestive Disease Week 2008, interesting advances in the treatment of hepatitis C were presented, especially related to the promising increase in the therapeutic efficacy of the combination of conventional treatment with the protease inhibitor, telaprevir. Also revealed was the influence of viral replication of hepatitis B virus in the development of complications, including hepatocarcinoma. In this sense, drugs such as entecavir and tenofovir seem to provide sustained inhibition of viral replication without the development of resistance.

Among the complications of cirrhosis, the growing prognostic implications of bacterial infections, associated with an increased risk of death, have been demonstrated. Likewise, diverse studies have provided greater understanding of the role of elastography in the evaluation of liver fibrosis, including the role of this technique in the evaluation of treatment response and in liver transplantation. The importance of fatty acid liver disease was clearly shown in several studies confirming the influence of diabetes in the presence of inflammation and fibrosis and the increase in the indication of liver transplantation for this disease, which may recur in the graft, especially in patients with a high body mass index. A meta-analysis of hepatocarcinoma and a decision model were unable to detect differences in survival in small tumors treated with radiofrequency or surgery.

Key words: *Hepatitis C, hepatitis B, hepatocellular carcinoma, transient elastography, non-alcoholic fatty liver, acute liver failure, bacterial infections in cirrhosis.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas son una parte muy importante de la patología del aparato digestivo tanto por su frecuencia como por la gravedad de sus consecuencias, de tal forma que su impacto social es cada vez mayor. Por lo tanto, no es extraño que las comunicaciones relacionadas con estas en-

Correspondencia: Dr. R. Bañares.

Sección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: rbanares@telefonica.net

fermedades ocupen un lugar importante en el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA), por otra parte dedicado fundamentalmente a las enfermedades propias del tubo digestivo y del páncreas. A efectos de exposición, las novedades más importantes presentadas en 2008 se han agrupado en diversas áreas temáticas con contenido independiente: hepatitis virales, complicaciones de la cirrosis hepática, enfermedad hepática por depósito de grasa, insuficiencia hepática aguda, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático, además de algunas relevantes comunicaciones agrupadas bajo el epígrafe miscelánea.

HEPATITIS VIRALES

Hepatitis C

Es indudable que uno de los retos fundamentales de la hepatología en el momento actual es el tratamiento de la hepatitis C. En este sentido ha habido un número no despreciable de comunicaciones con contenido de gran relevancia potencial.

Optimización del tratamiento actual

A pesar de que el tratamiento combinado con interferón (IFN) y ribavirina se viene empleando desde hace una década, sigue siendo necesaria la búsqueda de estrategias encaminadas a la mejora de la eficacia del tratamiento. Es necesario evaluar si la eficacia terapéutica en la práctica clínica es similar a la observada en los ensayos de registro, los cuales se realizan en condiciones estrictas de indicación y seguridad. Los resultados de un trabajo presentado por Manns et al¹ parecen avalar esta suposición, puesto que las tasas de curación y de recidiva son similares en los ensayos clínicos de registro y en la práctica real siempre que se utilicen dosis de ribavirina adecuadamente ajustadas al peso. Por lo tanto, la información que se ofrece a los pacientes que van a ser tratados debe incluir las cifras de eficacia esperadas de acuerdo con los ensayos de registro y debe incidir especialmente en la necesidad del adecuado cumplimiento del tratamiento. Por otra parte, para optimizar tanto la información como el coste del tratamiento, parece necesario identificar la respuesta en las distintas poblaciones de pacientes, sobre todo en los más difíciles de tratar. De esta manera se presentaron dos trabajos que evaluaban la respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes hispanos, en un intento de determinar la influencia étnica en la respuesta al tratamiento, aspecto bien conocido en pacientes de raza negra. Rodríguez-Torres et al² comunicaron los resultados de un trabajo multicéntrico y prospectivo en el que se comparó la eficacia del tratamiento antiviral en pacientes latinos y no latinos. Se incluyó en el estudio a 569 pacientes. Es de destacar que en el análisis de las características basales se apreció un mayor porcentaje de obesos en pacientes latinos (índice de masa corporal [IMC] > 27; el 65 frente al 51%). Llamativamente, en un análisis por intención de tratar, la RVS fue significati-

vamente mayor en el grupo de pacientes no latinos (el 49 frente al 33; $p < 0,001$). Por otro lado, Yu et al³ analizaron asimismo la RVS en pacientes hispanos, y observaron una menor tasa de RVS en pacientes hispanos con genotipos 2 y 3 (el 45 frente al 75%; $p < 0,0005$). Por lo tanto, parece que los latinos deben ser identificados como un grupo de pacientes «difíciles de curar» con el tratamiento antiviral actual. Factores importantes como el mayor porcentaje de pacientes obesos detectado entre los pacientes latinos o la menor tasa de cumplimiento del tratamiento observada en este grupo étnico no explican por sí mismos una RVS tan baja.

Otro grupo de pacientes con tasas de respuesta disminuidas son los pacientes con fibrosis avanzada que, por otra parte, tienen un mayor riesgo de descompensación. Castro et al⁴ presentaron un estudio en el que se evaluaba la utilidad de las pruebas bioquímicas de fibrosis APRI y Forns en una cohorte de 251 pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C comparándolos a su vez con los resultados de la biopsia hepática. Es de señalar que la eficacia diagnóstica de las pruebas bioquímicas, aun combinando los dos índices, fue muy pobre (el 69,9% para fibrosis leve y el 53,9% para fibrosis significativa). Estos resultados, que contrastan con los de otros trabajos publicados, pueden explicarse por el escaso número de pacientes incluidos en el estudio, especialmente en el grupo con fibrosis significativa. Sin embargo, los resultados presentados reflejan la realidad clínica, que indica que los tests bioquímicos de predicción de la fibrosis no se han incorporado a la práctica clínica habitual en la mayor parte de los centros. La utilización conjunta de estos tests con otros métodos no invasivos como la elastografía puede mejorar sus resultados y universalizar su utilización.

Un aspecto de gran importancia en la práctica clínica es el incremento en el número de pacientes que no responden al tratamiento estándar, lo cual es aún más importante si se tiene en cuenta que, fuera del marco de ensayos clínicos, es complicado que se ofrezcan nuevas alternativas terapéuticas en los próximos años. Una de las estrategias esenciales en el retratamiento de los pacientes no respondedores con un esquema basado en IFN y ribavirina es la identificación en condiciones basales o durante el tratamiento de los pacientes con mayores posibilidades de beneficiarse del retratamiento. Se han presentado varios trabajos, como el de Poynard et al⁵, en el que se demuestra que un valor tan sencillo y disponible como el recuento de plaquetas se asocia a la obtención de RVS. Así, los pacientes no respondedores al tratamiento previo que tienen una cifra de plaquetas < 150.000/ μ l tienen una menor probabilidad de RVS que los pacientes con plaquetas por encima de ese valor (el 16 frente al 26%). Otro aspecto de gran interés es la posibilidad de identificar variables que permitan predecir la RVS durante el tratamiento. Marcellin et al⁶ observaron que los pacientes con ARN negativo en la semana 12 tenían mayor probabilidad de RVS independientemente de los factores basales e incluso de la duración del tratamiento. Ese estudio previamente había demostrado que prolongar la terapia hasta 72 semanas obtenía mejores resultados en pacientes no respondedores que repetir un esquema de 48 semanas.

Así pues, este subanálisis confirma que se debe valorar la suspensión del retratamiento si el paciente continúa teniendo carga viral detectable a las 12 semanas de iniciarlo.

En cualquier caso, es esencial recordar que una de las mayores limitaciones del tratamiento es su aplicabilidad, dato de gran importancia si se considera que los nuevos esquemas de tratamiento que se avecinan continúan basándose en IFN. Es de esperar, por lo tanto, que un número considerable de pacientes continúen teniendo limitaciones para recibir una pauta de tratamiento correcta debido a la trombocitopenia. Este hecho es especialmente relevante, ya que muchos de estos pacientes presentan cirrosis o fibrosis avanzada y en ellos el tratamiento es crítico. Afdhal et al⁷ presentaron un estudio sobre el mecanismo de acción de eltrombopag, análogo sintético de la eritropoyetina que se considera factor de crecimiento plaquetario. En diversos estudios previos se ha señalado que el tratamiento con IFN atenúa la respuesta de la trombopoyetina e induce trombocitopenia. Así, el aumento de plaquetas observado durante el tratamiento con eltrombopag podría deberse no tanto a un incremento de la concentración plasmática de eritropoyetina, sino a la potenciación de su respuesta. Estos resultados, junto con los de estudios previos⁸, indican que es posible que en un futuro próximo la utilización de eltrombopag podría incrementar la aplicabilidad del tratamiento antiviral en la hepatitis C.

Nuevos fármacos

Como en la mayor parte de los congresos relacionados con las enfermedades hepáticas, también se ha presentado en la pasada reunión de la AGA un número importante de trabajos sobre nuevos fármacos en diferentes fases de desarrollo.

Fármacos que potencian el sistema inmunitario. Una de las alternativas más ampliamente estudiadas hasta la fecha es el albinterferón (IFN unido a albúmina). Así, se han presentado nuevos datos farmacocinéticos sobre este fármaco⁹ en los que se confirma que hay una primera fase de rápida reducción (media, 1,65 log) de la carga viral, que se continúa con una segunda fase de descenso más lento (media, 0,5 log/semana). Este dato farmacocinético explica claramente que el 86% de los pacientes que presentan una disminución > 2 log en la semana 12 tengan una RVS al final del tratamiento. La principal ventaja del albinterferón es que, debido a la vida media de la albúmina, permite su administración cada 2 o cada 4 semanas. El impacto de esta ventaja ha sido evaluada en un estudio de calidad de vida¹⁰ en el que se comparó el tratamiento estándar con IFN pegilado (PEG-IFN) con diferentes dosis de albinterferón. Durante el estudio se observó un menor impacto en la calidad de vida con dosis de 900 µg cada 2 semanas y una reducción en el absentismo laboral en comparación con el PEG-IFN a igualdad de eficacia. Sin embargo, no se observaron diferencias entre la dosis de 1.200 µg cada 2 o cada 4 semanas y el tratamiento estándar. Por lo tanto, es posible que una dosis de 900 µg de albinterferón cada 2 semanas sea adecuada en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C.

Inhibidores de la replicación viral. Uno de los aspectos de mayor importancia en el tratamiento de la hepatitis C es el desarrollo clínico de fármacos directamente dirigidos a inhibir la replicación viral, algunos de los cuales están en fases de desarrollo relativamente avanzadas. En la pasada reunión de la AGA se presentaron los últimos datos sobre telaprevir, el inhibidor de la proteasa cuya investigación se encuentra más avanzada.

El estudio PROVE I¹¹, realizado en Estados Unidos, es un estudio en fase IIb en el que se incluyó a 250 pacientes con genotipo 1 *naïves*, que fueron aleatorizados en cuatro brazos: A: tratamiento estándar con PEG-IFN + ribavirina durante 48 semanas; B: triple terapia (PEG-IFN + ribavirina + telaprevir a dosis de 750 mg/8 h) durante 12 semanas completando hasta 48 semanas de tratamiento con PEG-IFN + ribavirina; C: triple terapia con telaprevir durante 12 semanas completando hasta 24 semanas con PEG-IFN más ribavirina, y D: triple terapia con telaprevir durante 12 semanas. Los resultados principales del estudio se exponen en la tabla I. Llamativamente, la RVS obtenida en los brazos B y C es hasta un 26% superior a la obtenida con el tratamiento estándar. Los resultados del brazo C son especialmente relevantes, dado que se produjo un beneficio del 20% en la proporción de RVS, con un acortamiento total de la duración del tratamiento a 6 meses. Sin embargo, la incidencia de anemia y los efectos secundarios gastrointestinales y cutáneos fueron más frecuentes en los pacientes aleatorizados a alguno de los brazos que incluían telaprevir, y los demás efectos secundarios fueron similares a los observados con el tratamiento estándar. También se presentaron datos del estudio PROVE 2¹², realizado en Europa, en el que se incluyó a 323 pacientes *naïves* con genotipo 1 que fueron aleatorizados en cuatro brazos: A: tratamiento estándar con PEG-IFN + ribavirina durante 48 semanas; B: triple terapia con PEG-IFN + ribavirina + telaprevir durante 12 semanas completando con PEG-IFN + ribavirina hasta 24 semanas; C: triple terapia durante 12 semanas sin ningún tratamiento posterior, y D: terapia doble PEG-IFN + telaprevir durante 12 semanas. Los resultados se resumen en la tabla II. Estos datos confirman el aumento de la RVS en un 20% del brazo B de tratamiento de 24 semanas (12 semanas con triple terapia) respecto al

TABLA I. Resultados de tratamiento con telaprevir. Estudio PROVE 1

Tratamiento	ARN , negativo semana 4 (%)	ARN , negativo semana 12 (%)	RVS (%)	Recidiva (%)
PEG-IFN/RBV 48 semanas (n = 75)	11	45	41	23 (35)
TPV 12 semanas + PEG-IFN/RBV 48 semanas (n = 79)	81	80	67	33 (9)
TPV 12 semanas + PEG-IFN/RBV 24 semanas (n = 79)	81	68	61	2 (41)
TPV 12 semanas + PEG-IFN/RBV 12 semanas (n = 17)	59	71	35	6 (51)

PEG-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; TPV: telaprevir.

TABLA II. Resultados de tratamiento con telaprevir. Estudio PROVE 2

Tratamiento	RVS (%)
PEG-IFN + ribavirina 48 semanas	48
Telaprevir 12 semanas + PEG-IFN/ribavirina 24 semanas	68
Telaprevir + PEG-IFN + ribavirina 12 semanas	62
PEG-IFN + telaprevir 12 semanas	36

PEG-IFN: interferón pegilado.

tratamiento estándar de 48 semanas. Llamativamente, la terapia doble (PEG-IFN + telaprevir) sin ribavirina fue claramente insuficiente.

Es evidente la necesidad de confirmar estos prometedores resultados con los estudios de fase III actualmente en desarrollo, pero la información disponible parece indicar que la adición de telaprevir puede conseguir aumentar la RVS y acortar la duración del tratamiento sin un coste excesivo en lo que respecta a los efectos adversos.

También fueron presentados los datos preliminares de boceprevir en pacientes no respondedores¹³. El resultado más importante de ese estudio es que se puede rescatar a un porcentaje no despreciable de pacientes no respondedores a la terapia estándar mediante el retratamiento con triple terapia que incluya boceprevir. A diferencia del telaprevir, la tolerancia a este inhibidor de la proteasa fue buena, sin que se haya observado un incremento en la toxicidad gastrointestinal o cutánea.

Otro estudio relacionado con el tratamiento de la hepatitis C analizó el impacto en los valores elastográficos (como indicativos del grado de fibrosis) durante el tratamiento antiviral combinado de la hepatitis C con PEG-IFN y ribavirina. En ese estudio¹⁴ se evidenció una clara disminución del grado de fibrosis estimado mediante elastografía de transición, al menos a corto plazo, en pacientes con RVS, lo que confirma el impacto del tratamiento en la historia natural de la enfermedad.

Hepatitis B

Historia natural

Los pacientes con hepatitis B y valores normales de ALT constituyen un subgrupo con escaso riesgo de progresión, por lo que en la mayor parte de las guías internacionales no se los considera candidatos a tratamiento antiviral. Sin embargo, en este congreso se han presentado dos trabajos que evaluaron la presencia de enfermedad hepática en los pa-

cientes infectados crónicamente por el virus de la hepatitis B y que presentan transaminasas persistentemente normales. Chen et al¹⁵ presentaron los resultados de una revisión de los pacientes incluidos en el estudio REVEAL que presentaban transaminasas normales basalmente. Aunque las conclusiones no pueden ser definitivas, ya que sólo utilizan los datos basales de ALT en el momento del inicio del estudio, parece evidente que los pacientes con una carga viral > 10.000 copias/ml tienen un riesgo incrementado de evolución a cirrosis y hepatocarcinoma, si bien inferior al de los pacientes con transaminasas alteradas. También se presentó un trabajo que evaluó el daño histológico en pacientes con ALT normal o ligeramente elevada¹⁶. En ese estudio se puso de manifiesto que hasta un 25% de los pacientes con este patrón bioquímico presentaban datos significativos de actividad histológica, especialmente los varones con HBeAg. Los resultados obtenidos en los trabajos de Chen et al¹⁵ y Hu et al¹⁶ pueden hacer que se replanteen los criterios de tratamiento que figuran en diferentes consensos internacionales para pacientes con valores de transaminasas inferiores al doble del valor normal. Así, los datos de la biopsia hepática o de otras pruebas encaminadas a evaluar el grado de fibrosis (como la elastografía hepática) pueden contribuir a una mejor selección de los candidatos al tratamiento antiviral.

Por el contrario, los pacientes con transaminasas elevadas se encuentran en un riesgo claramente aumentado de progresión, tal y como se demuestra en el trabajo presentado por Tsang et al¹⁷, en el que se demuestra que la prevalencia de lesión hepática significativa se correlaciona con el grado de elevación de la ALT y con la edad (tabla III).

Tratamiento de la hepatitis B

Actualmente se considera que entecavir es una de las opciones de primera línea en el tratamiento de la hepatitis B crónica. En los estudios de registro se ha caracterizado por su gran potencia para inhibir la replicación viral y una tasa muy baja de resistencias en pacientes no tratados previamente. En este congreso se han presentado datos importantes sobre la prevalencia de mutaciones espontáneas que confieren resistencia al entecavir o a la lamivudina, antes de comenzar el tratamiento. Degertekin et al¹⁸ demuestran que las mutaciones que confieren resistencia al entecavir son espontáneas en el 4% de los pacientes no tratados previamente y hasta en el 14% de los pacientes resistentes a la lamivudina. Estos datos basales confirman que el desarrollo de resistencias durante el tratamiento con entecavir puede ser incluso menor de lo publicado, lo que refuerza su potencial terapéutico, especialmente en los pacientes sin mutaciones «basales».

TABLA III. Prevalencia de enfermedad hepática significativa en pacientes con hepatitis B crónica y transaminasas alteradas

	ALT 1-1,5 3 VN	ALT 1,5-2 3 VN	ALT > 2 3 VN	p	Edad < 35 años	Edad 36-50 años	Edad > 50 años	p
HBeAg –	26,9	52,6	76,5	< 0,001	40	54,4	74,6	0,02
HBeAg +	20	44,4	58,1	0,04	34,8	54,1	57,1	0,3

VN: valores normales.

Los datos expresan porcentaje.

Otra de las opciones terapéuticas recientemente aprobadas en España para el tratamiento de la hepatitis B es la telbivudina. En relación con este fármaco se han presentado los datos de seroconversión en pacientes con hepatitis B en función del genotipo, concentraciones de ALT y negatividad de la carga viral en la semana 24 de tratamiento. En el subgrupo de pacientes con genotipos B o C y con valores de ALT > 2 veces los normales, la tasa de seroconversión a los 2 años de tratamiento puede alcanzar casi el 50%¹⁹.

Otro intento terapéutico que ha merecido atención durante el pasado congreso es la terapia combinada de fármacos con distintos mecanismos de acción. Se ha usado PEG-IFN, que potencia el sistema inmunitario para lograr la eliminación viral, con adefovir dipivoxilo, un análogo de los nucleótidos que interfiere la replicación viral, como estrategia para mejorar la eficacia terapéutica. En el pasado congreso se presentó un estudio de combinación con PEG-IFN más adefovir frente a PEG-IFN en monoterapia²⁰ que confirma los resultados previamente obtenidos con la combinación de PEG-IFN más lamivudina, de tal forma que no consiguió aumentar la tasa de RVS en comparación con la monoterapia con PEG-IFN.

El tenofovir es una nueva alternativa de tratamiento recientemente aprobada por la EMEA como tratamiento de la hepatitis B crónica y que se encuentra a la espera de ser aprobado próximamente en España. En el último congreso se han presentado los estudios de registro con tenofovir en pacientes con HBeAg no tratados previamente²¹ y en pacientes sin HBeAg²². En los pacientes con HBeAg+ se presentaron los resultados a 72 semanas de un estudio a doble ciego y aleatorizado que comparó tenofovir y adefovir en monoterapia. Los resultados (tabla IV) demuestran que el tenofovir es significativamente más eficaz que el adefovir en la mayoría de los objetivos del estudio. En concreto, el tratamiento con tenofovir consigue la indetectabilidad del virus B a las 72 semanas (ADN < 400 copias) en el 71% de los pacientes, frente al 13% de adefovir. De igual manera, en los pacientes con HBeAg-, el tratamiento con tenofovir consiguió la negativización del ADN en el 93% de los pacientes, en comparación con el 63% de los pacientes en tratamiento con adefovir. En ambos estudios el tenofovir fue bien tolerado y no hubo diferencias significativas en los efectos secundarios con respecto al adefovir. Es importante destacar que en estos estudios no se han descrito mutaciones que confieran resistencia a tenofovir. Por otra parte,

la eficacia y la seguridad de tenofovir se mantienen incluso en los pacientes cirróticos. Así, en un estudio presentado en el pasado congreso²³ el tenofovir consiguió negativizar el ADN en el 85% de los pacientes cirróticos a las 72 semanas de tratamiento.

Otro aspecto que también ha merecido atención especial es el rescate con tenofovir tras la aparición de resistencias, especialmente tras el tratamiento con lamivudina y adefovir²⁴, y en pacientes con respuesta subóptima a adefovir²⁵. En ambos supuestos se confirma la eficacia de tenofovir, aun en estos pacientes «difíciles de tratar». Todos los datos mencionados indican que el tenofovir va a adquirir en los próximos meses un papel relevante como tratamiento de primera elección en pacientes con infección crónica por el virus B.

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

El riesgo de infección bacteriana está aumentado en la cirrosis, especialmente en los pacientes con ascitis y con insuficiencia hepática avanzada. La peritonitis bacteriana espontánea es la más característica de las infecciones que complican el curso de la cirrosis, y si bien su pronóstico ha mejorado en la última década, la mortalidad asociada sigue siendo alta, en gran medida porque su curso suele complicarse con el desarrollo de insuficiencia renal. La prevalencia de infección bacteriana alcanza el 50% de los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva, en los que es un factor independiente de resangrado y muerte. Varios estudios analizan el cambio en las últimas décadas en el patrón de incidencia de las complicaciones de la cirrosis, especialmente la infección bacteriana y la hemorragia por varices, su impacto en la supervivencia del paciente y, por consiguiente, la importancia del cumplimiento de las recomendaciones de profilaxis. La importancia creciente de la infección bacteriana y la sepsis como causas de muerte en la cirrosis fue puesta de manifiesto por Naik S et al²⁶, quienes presentaron un estudio que comparó la mortalidad y sus causas en pacientes hospitalizados con cirrosis entre 1983-1985 y 2003-2005. Globalmente, la mortalidad de los pacientes cirróticos hospitalizados ha descendido en un 22% en el bienio 2003-2005. Las causas de muerte también han variado; así, mientras que la mortalidad por sangrado varicoso se ha reducido en un 57%, la mortalidad por sepsis ha aumentado en un 50%, pues en el bienio más reciente ha causado el triple de muertes que la hemorragia por varices. La trascendencia de la infección bacteriana en el curso de la cirrosis y la elevada mortalidad que conlleva no hacen sino poner de relieve la importancia que tienen las medidas de profilaxis para reducir esta elevada morbimortalidad. Este hecho ha sido constatado por Saab et al²⁷ en un metaanálisis en el que analizaron los resultados de 8 ensayos controlados que compararon la evolución de 324 pacientes con cirrosis y ascitis tratados con antibióticos profilácticos y 323 que recibieron placebo o no tuvieron tratamiento alguno. La profilaxis antibiótica redujo la tasa de peritonitis bacteriana espontánea en aproximadamente un 40% y la mortalidad en un 50%, con evidente beneficio en la superviven-

TABLA IV. Eficacia del tenofovir en pacientes con hepatitis B crónica

	Adefovir	Tenofovir	p
Pacientes HBeAg -			
Negativización del ADN (%)	13	76	< 0,01
Mejoría histológica (%)	68	74	NS
Pérdida de HBeAg (%)	17,5	22,2	NS
Seroconversión HBeAg (%)	17,5	20,9	NS
Pérdida de HBsAg (%)	0	3,2	0,01
Seroconversión HBsAg (%)	0	1,3	NS
Pacientes HBeAg +			
Negativización del ADN (%)	63	93	< 0,01
Mejoría histológica (%)	69	72	NS

cia de los pacientes que recibieron una tanda de antibioprofilaxis, ya fuera corta (< 3 meses) o larga (> 12 meses). Estos datos sustentan una vez más la importancia de la antibioprofilaxis para modificar el curso de la cirrosis, pues la reducción en la incidencia de la peritonitis bacteriana espontánea se asocia a una mejoría en la supervivencia del paciente.

En relación con la hemorragia por varices, un estudio retrospectivo sobre el cumplimiento de las recomendaciones de profilaxis primaria y secundaria, realizado por Maddur H et al²⁸ entre 1999 y 2007 en dos hospitales de la Universidad de Texas, evidenció que se cumplen en un 66-90% de los pacientes, a diferencia de series históricas en las que la profilaxis apenas alcanzaba al 6% de los potenciales candidatos. Sin embargo, la profilaxis era adecuada, es decir, una dosis suficiente de bloqueadores beta o al menos dos sesiones de ligadura, en sólo un 14-36% de los pacientes. La trascendencia de la profilaxis se da por el hecho de que murió un 18% de los pacientes que no recibieron profilaxis secundaria adecuada, frente a ninguno de los que sí la recibieron. Estos datos refuerzan la importancia no sólo de que los pacientes con cirrosis reciban profilaxis frente a la hemorragia varicosa, sino de que sea la adecuada.

Con respecto a la encefalopatía hepática, Hassanein et al²⁹ analizaron la recuperación de las diferentes funciones neurológicas tras la recuperación del nivel de conciencia después de una encefalopatía hepática avanzada (grado III-IV) en un estudio que procede del ensayo aleatorizado recientemente publicado que comparó diálisis de albúmina con MARS frente a tratamiento conservador en el tratamiento de la encefalopatía grave³⁰. El resultado más relevante es que la recuperación de las funciones neurocognitivas más complejas, como la memoria verbal, la capacidad de atención y concentración y la capacidad de computación simple y compleja, se encuentra marcadamente retrasada con respecto a la recuperación del nivel de conciencia. Este dato ilustra la complejidad de las manifestaciones neurobiológicas de la encefalopatía hepática, así como las importantes lagunas de conocimiento en esta grave complicación de la enfermedad hepática terminal.

FIBROSIS HEPÁTICA

La fibrosis hepática es el resultado final de diferentes noxas que afectan al hígado, y su progresión conduce a la cirrosis y sus consecuencias, como hipertensión portal, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática. Múltiples avances en los mecanismos de progresión y regresión de la fibrosis han permitido descubrir diferentes dianas potenciales para los fármacos antifibrogénicos. Por ello hay creciente interés por establecer la utilidad y las limitaciones de los nuevos métodos para evaluar de forma no invasiva la fibrosis hepática. Uno de los más utilizados es la elastografía, cuyo fundamento es la mayor dureza y la menor elasticidad que adquiere el hígado a medida que aumenta la fibrosis. El procedimiento más habitual para medir la elasticidad del hígado es la elastografía de transición (Fibroscan®), que emplea una sonda con un transductor de ultrasonidos que

emite una vibración de baja frecuencia y amplitud que se transmite al parénquima hepático^{31,32}. Esta onda de vibración crea una onda de tensión elástica que se propaga en el hígado a una velocidad que se correlaciona directamente con la rigidez de tejido. Una variante consiste en realizar esta medición por resonancia magnética, para lo que se coloca en la espalda del paciente una sonda que transmite a través del hígado vibraciones de baja frecuencia que se miden con la secuencia de *eco-spin*. Las ventajas de esta técnica son la posibilidad de añadir esta determinación a una resonancia magnética convencional, en la que puede estudiarse la totalidad del hígado, y que obvia la necesidad de disponer de una ventana acústica. Varios estudios en este congreso han evaluado el papel de la elastografía por resonancia magnética para diagnosticar la fibrosis hepática avanzada. El más extenso de ellos es el realizado por Talwalkar et al³³ en 78 pacientes con diversos grados de fibrosis hepática de diferente etiología (sólo un 5% por alcohol). Los autores demuestran que medir la rigidez hepática por resonancia magnética posee una eficacia diagnóstica mejor que APRI y la relación AST/ALT > 1 para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa (F2-F4) y cirrosis (F4). Los valores predictivos positivo y negativo de una rigidez hepática > 4 medida por resonancia son, respectivamente, del 96 y el 54% para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa y del 84 y el 78% para el de cirrosis. En cuanto a la elastografía de transición, Hezode et al³⁵ han demostrado con esta técnica la reducción de la rigidez hepática en pacientes con hepatitis C crónica y RVS, lo que corrobora los datos histológicos que indican disminución de la fibrosis en esta población. Otro método que está siendo estudiado para medir la fibrosis hepática es la elastografía a tiempo real, diferente de la de transición, técnica de imagen que permite estudiar las propiedades físicas del hígado usando sondas ecográficas convencionales, y que hasta el momento sólo ha comercializado la firma Hitachi. En un estudio realizado en una serie corta de 26 pacientes con diferentes grados de fibrosis hepática, Kanamoto et al³⁶ describen una correlación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis y la elasticidad hepática medida por este método, hallazgos que coinciden con los descritos por Friedrich-Rust M et al³⁷ en publicaciones previas. En su interés por encontrar nuevos métodos no invasivos para identificar a los pacientes con fibrosis avanzada, Lalazar et al³⁸ evaluaron una prueba de función hepática, el test del aliento con metacetina marcada con carbono-13 en una muestra de 278 pacientes con hepatitis C crónica. Los autores demuestran que el resultado del test del aliento con metacetina, que mide la función de los microsomas hepáticos, se correlaciona con el grado de fibrosis hepática. Usando un algoritmo que incluye diferentes parámetros farmacodinámicos, el test de metacetina demostró un sensibilidad del 78% y un valor predictivo negativo del 83% para identificar la fibrosis avanzada, y podría haber evitado realizar cerca de un 70% de las biopsias. Sin embargo, la variabilidad del test fue alta en pacientes con cirrosis, probablemente porque mide la función hepática y su resultado se afecta más por el grado de insuficiencia hepática que por la propia fibrosis.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La prevalencia de la obesidad es creciente en los países desarrollados, por lo que es un problema de salud pública. En consonancia, la expresión de la enfermedad hepática también está cambiando y refleja el aumento de los pacientes afectados de síndrome metabólico y de hígado graso no alcohólico (HGNA). La alarma surge del conocimiento de que los pacientes con HGNA tienen una mortalidad por enfermedad hepática, cardiovascular y también por cualquier otra causa mayor que la de la población general. De los pacientes afectados de esta enfermedad, aquellos sólo con hígado graso presentan un curso más indolente y con menos probabilidad de progresar a enfermedad hepática avanzada, mientras que el curso de los enfermos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es más agresivo y con mayor probabilidad de progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. En este sentido, la investigación clínica en esta materia, y la DDW 2008 es un buen ejemplo, se dirige a identificar los factores de riesgo de contraer las formas más graves de enfermedad hepática —es decir, EHNA—, así como a implementar herramientas no invasivas, como pruebas de laboratorio o radiológicas, para diagnosticar a tales pacientes. Un interesante estudio observacional³⁹ presentado en el pasado congreso analizó la evolución a largo plazo de una amplia cohorte de pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa, intentando aportar información relevante sobre la historia natural de esta enfermedad de importancia creciente. Los autores incluyeron a 174 pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa confirmada por biopsia y con un seguimiento superior a 5 años. Los enfermos fueron distribuidos según tuvieran esteatosis simple ($n = 75$), esteatohepatitis ($n = 66$) y esteatosis más cambios inespecíficos ($n = 32$). Además del grado de enfermedad, se incluyeron como covariables predictoras de mortalidad y mortalidad de causa hepática variables epidemiológicas y clínicas. Tras una mediana de seguimiento de 11,13 años, 78 pacientes fallecieron; las causas de muerte más frecuentes fueron la enfermedad coronaria, los tumores malignos y las afecciones hepáticas. Si bien la mortalidad total no se asoció a los diferentes tipos histológicos de enfermedad hepática por depósito de grasa, la mortalidad de causa hepática fue marcadamente superior en los pacientes con EHNA. Así, las covariables relacionadas de manera independiente con la mortalidad de causa hepática fueron la EHNA (*hazard ratio* [HR] = 8,64), la diabetes (HR = 5,14) y la edad en el momento de la biopsia (HR = 1,1 por cada año). Los resultados del estudio confirman la influencia de la inflamación y la fibrosis en el riesgo de muerte de causa hepática en pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa, así como el impacto negativo que la diabetes mellitus tiene en el pronóstico. A este respecto, Lee et al⁴⁰ revisaron la base de datos de anatomía patológica del Hospital de la Universidad de Chicago para intentar establecer la influencia de la diabetes mellitus en la gravedad y en el curso evolutivo de HGNA, y observaron que los pacientes con HGNA y diabetes mellitus tienen menores cifras de ALT y plaquetas, mayor incidencia de síndrome metabólico y una histología hepática más avanzada, es decir, con datos

de EHNA y fibrosis. Por lo tanto, la biopsia hepática puede ser necesaria en pacientes con HGNA y diabetes para el diagnóstico precoz de la fibrosis. En conjunto, ambos estudios confirman los datos del estudio clásico de Angulo que demostró que la diabetes era un factor independiente de riesgo de fibrosis para los pacientes con HGNA.

El objetivo de otros estudios presentados ha sido el desarrollo de nuevos métodos para el diagnóstico y la cuantificación de la propia infiltración grasa del hígado, incluida la esteatohepatitis. Al-Busafi et al rescatan una vieja técnica, la gammagrafía hepática con Xe-133 para el diagnóstico de la esteatosis hepática simple⁴¹. Estudios de 1957 en ratas demostraron que existe un paralelismo entre la infiltración grasa del hígado y la acumulación hepática de xenón. Basándose en este hecho, Al-Busafi et al⁴² realizaron un estudio en 35 pacientes diagnosticados de diferentes grados de esteatosis hepática mediante biopsia, y observaron una correlación estrecha entre la gravedad de la esteatosis y el resultado de la gammagrafía hepática con ¹³³Xe.

El HGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico y, en consecuencia, los pacientes afectados tienen mayor riesgo de aterosclerosis y sus complicaciones. Las estatinas son unos fármacos eficaces para reducir la morbimortalidad cardiovascular, pero no suelen prescribirse en pacientes con aumento de aminotransferasas por el miedo a inducir hepatotoxicidad. Sin embargo, las guías clínicas más recientes indican la seguridad de las estatinas en esta población de pacientes. La encuesta elaborada por Rzouq FS et al⁴³ pone de relieve lo difícil que es desterrar viejos hábitos entre los médicos. El 97, el 77 y el 57% de los encuestados diferían, respectivamente, el uso de estatinas si observaban que el paciente presentaba aumento de las aminotransferasas en la evaluación inicial, hepatitis C crónica sin cirrosis o cirrosis compensada. A su vez el 86 y el 94% suspenderían las estatinas si el enfermo presentara, respectivamente, un aumento leve y asintomático de las enzimas hepáticas o hiperbilirrubinemia. Esta práctica clínica difiere de lo expresado en las guías clínicas más recientes, las cuales indican que los incrementos asintomáticos de las aminotransferasas son un efecto de clase de las estatinas y no indican daño alguno en la función hepática. La insuficiencia hepática causada por estatinas que conlleva muerte, hospitalización o trasplante es extremadamente rara. Por ello, la evidencia clínica actual no sustenta la determinación sistemática de las enzimas hepáticas en pacientes que van a recibir estatinas. Además, los datos actuales han constatado la seguridad de las estatinas para tratar la hiperlipidemia en pacientes con HGNA o EHNA^{44,45}.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es un síndrome clínico infrecuente que una gran diversidad de agentes puede causar. A pesar de una búsqueda exhaustiva, la etiología del 15% de los casos es desconocida. Utilizando un análisis para determinar aductos de proteína del acetaminofeno, el grupo de William M. Lee detectó estos aductos en el 19% de los casos de IHA de causa desconocida, en concentra-

ciones séricas comparables a las de los casos conocidos de IHA por acetaminofeno⁴⁶. El estudio presentado en el pasado congreso es una extensión del anterior, realizado en muestras de suero de 113 pacientes con IHA de causa desconocida⁴⁷. Los autores identificaron un valor de corte de 1 nmol/ml como indicio de cantidades de aducto tóxicas que, llamativamente, se encontró en 20 (18%) pacientes. Ese trabajo confirma que la intoxicación por acetaminofeno origina casi un 18% de los casos con IHA. Los pacientes con una hepatitis fulminante de causa supuestamente indeterminada con un valores séricos de aductos > 1 nmol/ml presentan un perfil clínico y analítico similar al de la sobredosis de paracetamol, como la preponderancia del sexo femenino, valores muy elevados de aminotransferasas y curso favorable. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de N-acetilcisteína parece aumentar la supervivencia (del 42 al 75%). Dada la relativamente elevada prevalencia de intoxicación por acetaminofeno en pacientes con hepatitis fulminante de causa desconocida, los autores recomiendan, en caso de no disponer del análisis de aductos, administrar N-acetilcisteína a este grupo de enfermos cuando su perfil bioquímico sea compatible.

Otro estudio del grupo cooperativo de Estados Unidos para el estudio de la IHA⁴⁸ se ha centrado en una entidad poco investigada pero muy prevalente, la hepatitis isquémica. Los autores analizaron el curso clínico y las características de 51 pacientes con hepatitis isquémica, de los que el 29% murió en 3 semanas. La causa cardiopulmonar fue la causa del 73% de los casos. Los supervivientes tuvieron menor cifra máxima de ALT (3.772 frente a 6.722 UI/ml) y de bilirrubina (7,9 frente a 13,3 mg/dl). Sin embargo, la supervivencia no se vio influida por la etiología de la isquemia, la creatinina basal, el uso de fármacos presores o los antecedentes de diabetes.

Otro aspecto de interés en la práctica clínica con la IHA es determinar con precisión si el paciente tiene enfermedad hepática crónica en el momento de la presentación del cuadro. En este sentido, Kim et al⁴⁹ presentaron un estudio en el que se evaluó la precisión diagnóstica de la ecografía y de la tomografía computarizada (TC) en el diagnóstico de cirrosis en pacientes con IHA. Tres radiólogos independientes realizaron el diagnóstico de cirrosis e IHA, de acuerdo con criterios predeterminados, tanto en la población con IHA (n = 41) como en un grupo contemporáneo de control con pacientes cirróticos, apareados por edad y sexo con los del grupo de estudio. El patrón de referencia fue el análisis histológico del explante. Ambos procedimientos radiológicos fueron precisos (precisión general, 85%) en el diagnóstico de cirrosis o insuficiencia hepática; la nodularidad fue la variable más precisa para ambos procedimientos. Sin embargo, la presencia de un porcentaje de mala clasificación es relevante en este caso, dado que puede modificar erróneamente la decisión de incluir al paciente en lista emergente para trasplante. Por ello, los autores concluyen que basándose únicamente en criterios de pruebas de imagen no es posible un diagnóstico de certeza en este escenario.

En otro estudio del grupo estadounidense para el estudio de la IHA, se analizó la incidencia y el valor pronóstico de la

hiperamilasemia en pacientes con IHA. Los autores del estudio⁵⁰ identificaron hiperamilasemia en el 12% de los casos, sin diferencias en cuanto a la etiología de la IHA. El resultado fundamental es que la hiperamilasemia se asocia a mal pronóstico, con un incremento de la mortalidad, especialmente en pacientes con IHA no relacionada con intoxicación por paracetamol. Asimismo, esta complicación se relacionó con un mayor deterioro de la función renal, por lo que se puede considerar que la hiperamilasemia es una expresión adicional de fracaso multiorgánico.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El cribado del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis hepática es una herramienta de gran importancia y se la considera una práctica consolidada y muy recomendada en diferentes guías clínicas relacionadas con esta neoplasia⁵¹. Sin embargo, la información relacionada con la aplicación en la práctica clínica de estas recomendaciones es escasa. Este aspecto ha sido abordado por Davila et al⁵² en un amplio estudio epidemiológico encaminado a analizar el grado de cumplimiento de los programas de cribado para el diagnóstico precoz del CHC en la práctica habitual en Estados Unidos. Los resultados del estudio son desalentadores, dado que la mayoría de los nuevos casos de CHC no proceden de programas de diagnóstico precoz, que en numerosos casos incluyen únicamente la determinación de alfa-fetoproteína y no incorporan pruebas de imagen. Es llamativo que la aplicación adecuada de un programa de cribado fuera mucho más probable si los pacientes estaban a cargo de un especialista o de un médico recientemente graduado que por generalistas o médicos con más tiempo de práctica. Si bien las diferencias sociales y de organización sanitaria con respecto a España impiden la extrapolación directa de estos resultados, es evidente que la aplicación de los programas de cribado dista mucho de ser ideal. Uno de los aspectos esenciales en el manejo del hepatocarcinoma pequeño uninodular es la controversia acerca de la eficacia de las nuevas técnicas de ablación en comparación con la resección quirúrgica. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que comparen ambas alternativas y puede que su realización sea imposible. En el pasado congreso se presentó el resultado de dos aproximaciones diferentes a este problema: la primera consistió en un modelo de análisis de decisión⁵³ encaminado a comparar la ablación por radiofrecuencia y la resección quirúrgica. Tras la identificación de los estudios publicados, los autores asignaron diferentes probabilidades de morbilidad y mortalidad relacionadas con cada uno de los procedimientos, de recurrencia de la enfermedad y de supervivencia a largo plazo. El resultado fundamental del estudio es que la resección quirúrgica se asoció en el modelo a un incremento de la supervivencia (68,9 frente a 64,7 meses); sin embargo, el modelo no era homogéneo en la predicción si la asignación de probabilidades a priori de los diferentes eventos cambiaba según el rango publicado. Por lo tanto, a la vista de este estudio no es posible determinar con certeza cuál de las dos alternativas es más beneficiosa en el tratamiento de estos

pacientes. La segunda opción presentada fue un metaanálisis⁵⁴ que comparó ambas alternativas de tratamiento mediante la revisión sistemática de 7 estudios que incluyeron a un total de 878 pacientes (479 tratados con radiofrecuencia y 380 mediante resección quirúrgica). El resultado principal del estudio es que las supervivencias a 1 año (*odds ratio* [OR] = 1,13; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,53-2,40) y a los 3 años no fueron diferentes entre ambas modalidades de tratamiento. Es de destacar que no hubo heterogeneidad significativa entre los estudios ni tampoco diferencias apreciables tras los distintos análisis de sensibilidad realizados. Por lo tanto, a falta de estudios que comparen directamente resección y radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño, la información disponible no identifica claras ventajas de un procedimiento sobre el otro.

El desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B es una grave complicación. Diversos estudios han señalado que el grado de replicación viral puede ser de gran importancia en el desarrollo de esta neoplasia. Se presentó en el pasado congreso el resultado actualizado de un extenso estudio de cohortes en pacientes asiáticos⁵⁵ que evaluó la influencia de la carga viral del virus de la hepatitis B. Los autores desarrollaron un modelo de riesgos proporcionales que incluye no sólo el valor basal de ADN del virus B, sino también los valores obtenidos durante el seguimiento, con un ajuste multivariable de los factores de riesgo (edad, sexo y consumo de cigarrillos y de alcohol). Los resultados del estudio confirman la firme relación entre la magnitud de la replicación viral y del grado de actividad necroinflamatoria (evaluada mediante el valor de ALT) y el desarrollo de carcinoma hepatocelular; por lo tanto, el control de ambas variables, claramente, debe considerarse en la prevención del desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con infección por el virus B de la hepatitis.

TRASPLANTE HEPÁTICO

La evaluación del paciente candidato a trasplante hepático es una parcela cada vez más compleja debido, al menos en parte, a la mayor extensión de las indicaciones y al mayor grado de conocimiento de los resultados del procedimiento. La evaluación de la comorbilidad extrahepática es de gran importancia, especialmente en pacientes de edad avanzada o con HGNA. La evaluación del riesgo coronario es especialmente problemática en ocasiones, dado que la enfermedad cardiovascular se asocia a morbilidad y mortalidad tras el trasplante y fundamentalmente porque no hay acuerdo respecto a la capacidad diagnóstica de las pruebas no invasivas, especialmente las de estrés con dobutamina. Shapiro et al⁵⁶ analizaron retrospectivamente la capacidad diagnóstica y pronóstica de la ecocardiografía de estrés con dobutamina en la valoración de enfermedad coronaria. La sensibilidad de la prueba fue únicamente del 17% con respecto a la coronariografía como patrón de referencia, dato especialmente importante en pacientes diabéticos, en los que la capacidad diagnóstica de la ecocardiografía de estrés

con dobutamina era incluso inferior. Por otra parte, hallar anomalías en la exploración ecocardiográfica no se relacionó con diferencias en la supervivencia tras el trasplante. Por lo tanto, los autores indican la realización de angiografía directa de las arterias coronarias en pacientes de riesgo, especialmente diabéticos. Es importante señalar que el carácter retrospectivo del estudio puede limitar la validez general de las conclusiones.

Sin ninguna duda, el aspecto más controvertido y de mayor importancia en el campo del trasplante hepático es la recidiva de la hepatitis C. Si bien su prevalencia es universal, su gravedad está determinada por factores como el grado y la intensidad del tratamiento inmunosupresor, la edad del donante, el tiempo de isquemia, etc.⁵⁷.

La posibilidad de negativizar la replicación del virus C antes del trasplante es muy atractiva, y de hecho, una estrategia similar ha mostrado gran eficacia en el manejo de pacientes con hepatitis B antes del trasplante. Sin embargo, las estrategias actuales de tratamiento de la hepatitis C, basadas en el uso de IFN, son escasamente aplicables a pacientes con cirrosis avanzada. En el pasado congreso de la AGA se presentó una revisión sistemática del tratamiento de la hepatitis C previo al trasplante⁵⁸. Los autores identificaron 4 cohortes y 1 estudio de casos y controles que incluían a un total de 255 pacientes, tratados con diversas modalidades y regímenes terapéuticos con IFN combinado con ribavirina o no. La proporción de RVS antes del trasplante fue únicamente del 23% (IC del 95%, 17%-30%); sin embargo, la proporción de recidiva viral tras el trasplante en pacientes con virus indetectable en el momento de la intervención fue esperanzadoramente baja (39%; IC del 95%, 16%-69%). Como era de esperar, la proporción de efectos adversos y de necesidad de ajuste o suspensión del tratamiento fue elevada. Asimismo, los autores señalan una no despreciable mortalidad relacionada con el tratamiento (3,8%; IC del 95%, 1,9%-7,5%). En general, los resultados del estudio indican que, si bien el concepto de llegar al momento del trasplante con virus indetectable puede tener relación con menos recidivas tras el trasplante, las estrategias actuales de tratamiento no son capaces de alcanzar adecuadamente este objetivo. Es posible que los nuevos fármacos actualmente en desarrollo (como telaprevir y otros) puedan ser capaces de mejorar la eficacia antiviral del tratamiento actual.

Otro aspecto controvertido es la posible influencia de las diferentes pautas inmunosupresoras, especialmente las que incluyen anticuerpos antilinfocíticos, en la gravedad de la recidiva de la hepatitis C. En el pasado congreso, se presentó un estudio retrospectivo procedente del grupo del Dr. Fung⁵⁹, en el que se señala un efecto negativo del basiliximab (anticuerpo quimérico contra los receptores de interleucina 2) en la progresión de la fibrosis de la hepatitis C recurrente. Así, a pesar de una marcada disminución del riesgo de rechazo, el uso de basiliximab se asoció a una más rápida progresión de la fibrosis. Sin embargo, el carácter retrospectivo del estudio y la ausencia de ajuste por otras variables claramente asociadas a la gravedad de la recidiva (como la edad del donante) limitan la validez de las conclusiones.

El desarrollo de cirrosis en el injerto por recidiva de la hepatitis C condiciona un marcado empeoramiento del pronóstico del paciente, y en ocasiones suscita la necesidad de trasplante. En estos pacientes el deterioro es rápidamente progresivo, con un claro acortamiento de la fase compensada de la enfermedad⁶⁰. Sin embargo, no existen modelos pronósticos que permitan discriminar adecuadamente el riesgo de muerte, ni para la valoración de trasplante. Clark et al⁶¹ analizaron, en una relativamente pequeña cohorte de pacientes con cirrosis tras recurrencia de la infección por virus C, la capacidad discriminatoria de mortalidad a 3 meses y a 1 año con el modelo MELD. Los autores pudieron concluir que, desde el momento de descompensación, la puntuación MELD fue capaz de predecir adecuadamente la mortalidad a 3 meses (estadístico C = 0,87; IC del 95%, 0,73-1), pero no a 1 año. Por lo tanto, la utilidad de esta puntuación es escasa para valorar el riesgo de muerte después del trasplante hepático de los pacientes con cirrosis.

Por otra parte, la evaluación de la gravedad de la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante requiere no solamente del diagnóstico histológico, sino de la valoración de otras variables como el gradiente de presión venosa hepática, dado que el grado de fibrosis puede subestimar la gravedad real de la enfermedad recurrente⁶². Además, la estimación de la fibrosis mediante elastografía de transición también se ha considerado en la valoración de la gravedad de la recurrencia de la hepatitis C⁶³. En el pasado congreso, Marin-Gabriel et al⁶⁴ incidieron en lo diferente de la capacidad predictiva del grado de fibrosis con la elastografía de transición para los pacientes con trasplante de hígado o aquellos sin trasplante. Así, el área bajo la curva para la predicción de fibrosis > F3 fue significativamente diferente en ambos grupos de pacientes, con menor capacidad diagnóstica en los pacientes trasplantados. Por lo tanto, para el diagnóstico de la gravedad de la hepatitis C recurrente, se debe recurrir a más de una prueba diagnóstica. En lo que respecta a la epidemiología del trasplante, varias comunicaciones han señalado la importancia creciente del HGNA como indicación del mismo. Así, datos recientes indican que en Estados Unidos hasta un 12% de los trasplantes tienen como indicación el HGNA⁶⁵. A pesar de que este dato no es fácilmente extrapolable a nuestro medio en la actualidad, indudablemente es muy probable que en los próximos años esta indicación aumente también en España. Este dato es importante no sólo por la existencia de un mayor grado de comorbilidad antes del trasplante y mayor morbilidad operatoria y perioperatoria, sino por la nada despreciable incidencia de recidiva de la enfermedad de base en el hígado trasplantado. Así, Yalamanchili et al⁶⁶ estudiaron los factores de riesgo de recurrencia de HGNA en 192 pacientes trasplantados con cirrosis criptogénica en el Centro Médico de la Universidad de Baylor. En los análisis univariable y multivariable que llevaron a cabo, los autores pudieron observar que un IMC aumentado, tanto antes como después del trasplante, era un factor de riesgo independiente de recurrencia de HGNA. Por lo tanto, que la relación entre la obesidad y sus alteraciones metabólicas sea tan estrecha y la recurrencia del HGNA después del trasplante indican que existe un amplio margen para establecer medidas preventivas de esta complicación.

MISCELÁNEA

La hepatitis alcohólica se observa en alrededor de un 20% de los individuos que ingieren alcohol de manera excesiva. La mortalidad precoz por esta enfermedad es alta y puede alcanzar un 50-75% en sus formas más graves. La insuficiencia hepática, la sepsis y el síndrome hepatorenal son las causas principales de muerte. Los corticoides mejoran la supervivencia a corto plazo en pacientes con hepatitis alcohólica grave, aquellos con una función discriminatoria de Maddrey > 32. Aproximadamente un 80% de estos pacientes responden a corticoides, y su supervivencia es del 80% a los 6 meses⁶⁷. Sin embargo, la alta mortalidad al año del comienzo de la enfermedad justifica la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas. Numerosas evidencias indican que un exceso de producción de citocinas proinflamatorias, en especial el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), producidas predominantemente por las células de Kupffer, tienen un papel primordial en la patogenia de la hepatitis alcohólica⁶⁸. Por lo tanto, teóricamente, los tratamientos farmacológicos basados en la inhibición del TNF α deberían ser efectivos en pacientes con hepatitis alcohólica. Los ensayos que han evaluado el tratamiento con infliximab en pacientes con hepatitis alcohólica grave han dado resultados contradictorios en cuanto a eficacia, pero indican mayor riesgo de infección en los pacientes tratados con infliximab⁶⁷. Siguiendo esta línea de pensamiento, Boetticher et al⁶⁹ presentaron los resultados de un estudio multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se utilizó etanercept en el tratamiento de la hepatitis alcohólica moderada y grave. Se incluyó a 48 pacientes con hepatitis alcohólica y un MELD > 15 que fueron aleatorizados a recibir durante 3 semanas etanercept o placebo. La mortalidad al mes fue similar en ambos grupos (el 23 frente al 27%), pero a los 6 meses fue significativamente superior en el grupo tratado con etanercept (el 23 frente al 58%), probablemente por la mayor incidencia de infección en éste último grupo (el 10 frente al 17%). A la hora de valorar esos resultados, hay que considerar que el TNF α desempeña un papel indudable en la toxicidad hepática por alcohol, pero también se encuentra implicado en el inicio de la regeneración hepática y en la estimulación de respuestas efectoras de los linfocitos T.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manns M, Hueppe D, Marotta P, Mauss S, Zehter E, Jacobson I, et al. Sustained virologic response and relapse rates with Peg interferon alfa 2b plus ribavirin in clinical trials are comparable to those in community-based studies. *Gastroenterology*. 2008;134:A830.

2. Rodríguez-Torres M, Jeffers L, Sheikh M, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Martin P. Virologic response to peg-IFN 2a/rivabirin in treatment naive latino vs no latino caucasians infected with genotype 1: the latino study. *Gastroenterology*. 2008;134:A755.
3. Yu S, Douglass J, Qualls C, Arora S, Dunkelberg J. Response to therapy with pegylated interferon and ribavirin in hispanics with hepatitis C compared to non hispanic whites. *Gastroenterology*. 2008;134:A772.
4. Castro J, Vicente C, Quintanilla E, Moran M, Collado D, Guerra I, et al. Are non invasive biochemical markers useful in the assessment liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C? *Gastroenterology*. 2008;134:A797.
5. Poyndar T, Schiff E, Terg R, Moreno-Otero R, Flamm S, Schmidt W, et al. Results from Epic-3 program: platelets counts are strong predictors of sustained viral response (SVR) in the re-treatment of previous interferon/ ribavirin non responders *Gastroenterology*. 2008;134:A772.
6. Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello C. HCV-RNA status at week 12 of treatment with peginterferon alfa 2a / rbv predicts SVR in patients with prior non response to pegylated interferon alfa 2b /RBV: results from repeat study. *Gastroenterology*. 2008;134:A788.
7. Afdhal N, McHutchinson J, Cambell F, Bussell J, Cheng G, Blackman N, et al. Effects of eltrombopag levels during antiviral therapy in HCV patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134:833.
8. McHutchinson JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;357:2227-36.
9. Neumann A, Rozember L, Bain V, McHutchinson J, Pulkstenis E, Subramanian M. Viral kinetics and pharmacodynamics of al-binterferon alfa 2b in interferon treatment naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134:A788.
10. Pianko S, Cosida E, Zeuzem S, Benhamou Y, Bain V, Pulkstenis E, et al. Health-related quality of life with al-binterferon plus ribavirin in IFN treatment naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134:A787.
11. Everson G, Jacobson I, Gordon S, McHutchinson J, Kaufman R, McNair L, et al. Prove 1: results from a phase 2 study of telaprevir with Peg-IFN and ribavirin in treatment naive subjets with hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134:A758.
12. Hezode C, Ferenci P, Dusheiko G, Tran A, Grange J, Mathurin P, et al. Prove 2 study: treatment of chronic hepatitis C with telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a with or without ribavirin. Interim analysis results. *Gastroenterology*. 2008;134:A755.
13. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E, et al. Role of interferon response during retreatment of null responders with boceprevir combination therapy: results of phase II trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A755.
14. Hezode C, Castéra L, Rosa I, Roulot D, Leroy V, Dhalluin-Venier V, et al. Dynamics of liver stiffness during peginterferon alfa-Ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134:A774.
15. Chen J, Yang H, Iloeje U, You S, Lu S, Wang L, et al. Liver disease progresión in chronic hepatitis B infected persons with normal alanine aminotrasferase level: update from R.E.V.E.A.L. study. *Gastroenterology*. 2008;134:A50.
16. Hu K, Schiff E, Kowdley K, Min A, Schiffman M, Lee W, et al. Histologic evidence of active liver injury in HBeAg negative chronic hepatitis B patients with normal o minimally elevated alanine transaminase. *Gastroenterology*. 2008;134:A813.
17. Tsang P, Garcia R, Trinh H, Phan J, Ha N, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in chronic hepatitis B patients with midly elevated serum alanine aminotrasferase levels. *Gastroenterology*. 2008;134:A312.
18. Degertekin B, Hussain M, Oberhelman K, Fontana R, Marrero J, Conjeevaram H, et al. Detection of entecavir resistant mutations in nucleoside naive and in lamivudine refractory HBV patients and implications on response to entecavir treatment. *Gastroenterology*. 2008;134:A807.
19. O'Brien C, Jia J, Zeldin G. Chronic hepatitis B genotype B or C E antigen positive patients; viral supresión, HBe loss and sero-conversion rates are improved with telbivudine compared with lamivudine: results from pooled analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A760.
20. Piccolo P, De Melia L, Bandiera F, Piras M, Antonucci G, Nosotti L, et al. Peginterferon alfa 2a plus adefovir dipivoxil vs PEG IFN monotherapy for 48 weeks in HBeAg negative chronic hepatitis B: Final results of the PEG for B randomized multicenter trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A760.
21. Heathcote J, George J, Gordon S, Bronowicki J, Sperl J, Williams R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBe-Ag positive chronic hepatitis B: week 72 data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). *Gastroenterology*. 2008;134:A760.
22. Marcellin P, Jacobson I, Tsai N, Bzowej N, Habersetzer F, Senturk H, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBe ag negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data. *Gastroenterology*. 2008;134:A808.
23. Wang C, Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Sherman M, Strasser S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134:A808-9.
24. Van Bommel F, De Man R, Stein K, Huppe D, Sarrazin C, Trojan J, et al. A multicenter analysis of antiviral response alter one year of tenofovir monotherapy in HBV monoinfected patients with prior núcleos(t) ide analog experience. *Gastroenterology*. 2008;134:A51.
25. Berg T, Moeller B, Trinh H, Chan S, Marcellin P, Suarez E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine plus TDF for treatment of chronic hepatitis B in subjects with persistent viral replication receiving adefovir dipivoxil. *Gastroenterology*. 2008;134:A811.
26. Suraj N, Gannavarapu B, Maddur H, et al. Emergence of sepsis as the leading cause of mortality in cirrhotics. *Gastroenterology*. 2008;134:A752.
27. Saab S, Hernandez J, Chi A, Tong M. Spontaneous bacterial peritonities prophylaxis improves morbidity and mortality: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A751.
28. Maddur H, Naik S, Siddiqui A, Rockey D. Adherence and adequacy of therapy in esophageal varices prophylaxis. *Gastroenterology*. 2008;134:A789.
29. Hassanein T, Oliver D, Barakat F, Carlson M, Stange J, Alpert E, et al. Extent of recovery of neurocognitive dysfunction in patients presenting with severe hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2008;134:A759.
30. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:1853-62.
31. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.
32. Friedrich-Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-74.
33. Talwalkar J, Gross J, Venkatesh S, Yin M, Glockner J, Takahashi N, et al. AST/ALT, APRI, and magnetic resonance elastography for detection of advanced fibrosis in clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;134:A796.
34. Jatoi M, Walker F, Jeevanantham V, Silva A, Carey E, Rakela J, et al. Role of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:A828.
35. Hezode C, Castéra L, Rosa I, Roulot D, Leroy V, Bouvier-Alias M, et al. Dynamics of liver stiffness during peginterferon alfa-ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134:A774.
36. Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Imura S, Morine Y, Ike-moto T, et al. Real-time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:A828.
37. Friedrich-Rust M, Ong M, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:758-64.
38. Lalazar G, Pappo O, Safadi R, Ashur Y, Mullhaupt B, Goetze O, et al. The 13C methacetin breath test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a validation study. *Gastroenterology*. 2008;134:A765.
39. Rafiq N, Chunhong B, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Younossi Z. Over twenty five years of follow-up for a non-alco-

- holic fatty liver disease (NAFLD) cohort. *Gastroenterology*. 2008;134:A754.
40. Lee Y, Jensen D, Te H, Reau N, Reddy K, Satoskar R, et al. Clinical and liver histological differences in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with and without diabetes mellitus (DM). *Gastroenterology*. 2008;134:A782.
41. Ahmad M, Witzum K, Fletcher J, Hendershott L, Klos D, George E, et al. Xenon-133 accumulation in hepatic steatosis. *J Nucl Med*. 1977;18:881-5.
42. Al-Busafi S, Ghali M, Wong P, Deschenes M. Utility of xenon-133 liver scan in the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gastroenterology*. 2008;134:A783.
43. Rzouq F, Mummadi R, Sood G. Use of statins in patients with hyperlipidemia and abnormal liver enzymes. Survey of prescribing practice among primary care physicians. *Gastroenterology*. 2008;134:A782.
44. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*. 2005;41:690-5.
45. Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:838-9.
46. Davern Tn, James L, Hinson J, Polson J, Larson A, Fontana R, et al. Acute Liver Failure Study Group. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology*. 2006;130:687-94.
47. Khandelwal N, James L, Simpson P, et al. Identifying acetaminophen (APAP) toxicity amongst indeterminate cause of acute liver failure (ALF). *Gastroenterology*. 2008;134:A752.
48. Jinjuvadia K, Taylor R, Fontana R, Davern T, Shaikh O, Han SB, et al. A prospective study of acute liver failure due to hepatic ischemia: clinical features and outcomes. *Gastroenterology*. 2008;134:A759.
49. Kim A, Tran D, SB H, Raman S, Zimmermann P, Sullivan P, et al. Accuracy of abdominal imaging in diagnosis submassive hepatic necrosis in acute liver failure versus cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134:A799.
50. Cote G, Gottstein J, Blei A. Hyperamylasemia in acute liver failure: analysis of data from acute liver failure study group. *Gastroenterology*. 2008;134:A799.
51. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
52. Davila J, Morgan R, Du X, Richardson P, McGlynn K, El-Serag H. Utilization of screening for hepatocellular carcinoma in the United States. *Gastroenterology*. 2008;134:A769.
53. Cooper A, Maluccio M. A decision analysis model of hepatectomy vs. radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:A868.
54. Jaganmohan S, Agarwal S, Kasturi K, Sood G. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in treatment of hepatocellular carcinoma: A meta analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A47.
55. Chen C, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C, et al. Serial monitoring of viral load and serum alanine aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma. R.E.V.E.A.L-HBV study update. *Gastroenterology*. 2008;134:A758.
56. Shapiro L, Lee M, Lee J, Myer P, Kamal A, Ahmed A. Dobutamine stress echocardiography is a poor predictor of coronary artery disease in patients undergoing liver transplant evaluation. *Gastroenterology*. 2008;134:A766.
57. Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology*. 2003;38:34-41.
58. Retana A, Wong J. Pre-transplant antiviral treatment of hepatitis C with decompensated cirrhosis: A systematic review of risks and benefits. *Gastroenterology*. 2008;134:A774.
59. Hanouneh I, Zein N, Lopez R, Yerian L, Fung J, Eghtesad B. IL-2 receptor antagonist (IL2-RA), basiliximab, is associated to rapid fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation using serial biopsy specimens. *Gastroenterology*. 2008;134:A765.
60. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.
61. Clark V, Firpi R, Soldevila-Pico C, Morelli G, Levy C, Cabrera R, et al. MELD score predicts 3-month mortality in hepatitis C liver transplant patients with recurrent graft cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134:A802.
62. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:492-9.
63. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12:1791-8.
64. Marin-Gabriel J, De la Cruz J, Tocado M, Rodriguez-Gil Y, Martín-Algibez A, Fernandez-Vazquez I, et al. Transient elastography in hepatitis C native liver vs. liver transplant recipients with recurrence: diagnostic performance and predictor of advanced fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134.
65. McCullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8:521-33.
66. Yalamanchili K, Saadeh S, Rockey D. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) occurring post-transplant – risk factors and outcome. *Gastroenterology*. 2008;134:A765-6.
67. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis –what's next? *J Hepatol*. 2005;43:526-33.
68. Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343:1467-76.
69. Boetticher N, Peine C, Kwo P, Abrams G, Patel T, Aqel B, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled multi-center trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134:A765.