

Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica

Dr. Jaime Solana de Lope
Hospital Español de México, México, D.F.

La importancia del hígado graso no alcohólico (HGNA) radica en su elevada frecuencia y en que un subgrupo de estos pacientes puede tener progresión de la enfermedad, desarrollar cirrosis y falla hepática. La obesidad central, la diabetes mellitus (DM), la resistencia a la insulina y la dislipidemia son entidades coexistentes frecuentemente asociadas con HGNA. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la correlación entre HGNA y el área de grasa visceral. Kim y cols.,¹ estudiaron 3684 sujetos incluidos en un examen general de salud. Se excluyeron los pacientes con causas conocidas de enfermedad hepática; 843 de 2224 pacientes (37%) incluidos en el chequeo tuvieron hígado graso en el ultrasonido; 1381 sujetos sin hígado graso fueron los controles. El área de tejido adiposo visceral y subcutáneo abdominal se evaluó mediante tomografía computarizada. La presencia de HGNA mostró una relación positiva con el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, los niveles de aminotransferasas, triglicéridos, glucosa, insulina, índice HOMA, síndrome metabólico y el área de grasa subcutánea y visceral (controles sanos $84.7 \pm 45.8 \text{ cm}^2$; HGNA leve $133 \pm 43.3 \text{ cm}^2$; HGNA moderado a severo $165.3 \pm 50.2 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$). El análisis de regresión multivariada mostró que el HGNA se asoció con sexo masculino (OR 2.38), ALT (OR 2.81), triglicéridos (OR 2.09), DM (OR 1.59), obesidad (OR 1.23) y con el área de grasa visceral (2º. cuartil OR 3.91, 3er. cuartil OR 8.64, 4o. cuartil OR 16.56). *Conclusión:* la severidad del HGNA se asoció fuertemente y en forma independiente con el acúmulo de grasa visceral en la población general sana. Estos resultados subrayan la importancia de la grasa visceral en la patogénesis del HGNA.

El estrés oxidativo se ha identificado como un factor importante en la progresión del HGNA.

Bhattacharvya y cols.,² realizaron un estudio para cuantificar el perfil de ácidos grasos oxidados en el plasma e hígado de diferentes modelos de ratones con HGNA y definir el perfil de estos mismos ácidos grasos en el plasma de pacientes con HGNA. Varios ratones fueron sometidos a una dieta deficiente en metionina-colina, a una dieta alta en grasa o a una dieta normal por siete semanas. Encontraron niveles significativamente elevados de productos de la oxidación de ácidos grasos (ácidos hydroxyl-eicosatetraenoicos, ácidos hydroxyl-octadecadenoicos y prostaglandina F2 isoprostane α) en el hígado y plasma de los ratones que ingirieron la dieta deficiente en metionina-colina y la dieta alta en grasas. Asimismo, se estudiaron 74 pacientes con HGNA diagnosticados con biopsia hepática. Los pacientes (39) con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), tuvieron niveles plasmáticos significativamente más altos de estos productos de la oxidación de ácidos grasos que los pacientes con esteatosis (20) y con biopsia hepática normal (15) [EHNA > esteatosis > normales]. *Conclusión:* en EHNA los radicales libres contribuyen a la generación de productos bioactivos por la oxidación de los lípidos y el perfil de ácidos grasos oxidados podría ser un marcador nuevo en la detección de EHNA.

Hay estudios que sugieren que en pacientes con HGNA la DM aumenta el riesgo de formas progresivas de esta enfermedad incluyendo EHNA y cirrosis. Lee y cols.,³ evaluaron los hallazgos clínicos e histológicos de pacientes con HGNA con y sin DM. Revisaron 238 biopsias de pacientes con HGNA, 76 con DM y 162 sin DM. Después de ajustar para edad, IMC y sexo los resultados mostraron que los pacientes con HGNA + DM eran mayores (50 ± 11 años vs. 44 ± 12 años, $p = 0.0001$), tenían mayor IMC ($39.9 \pm 12.3 \text{ kg/m}^2$

vs. $35.7 \pm 10.5 \text{ kg/m}^2$, $p = 0.02$), mayor frecuencia de hipertensión (67.7% vs. 37.5%, $p = 0.001$), síndrome metabólico (82.8% vs. 33.9%, $p = 0.001$), fibrosis ≥ 2 (32.9% vs. 11.7%, $p = 0.0001$), cirrosis (10.53% vs. 2.47%, $p = 0.0001$), abalornamiento hepatocelular (69.74% vs. 59.26%, $p = 0.024$), cuerpos de Mallory (27.63% vs. 16.67%, $p = 0.049$) y menor nivel de aminotransferasa de la alanina (47 IU vs. 65 IU, $p = 0.0005$) y plaquetas (236 vs. 259, $p = 0.007$) que los pacientes con HGNA sin DM. La presencia de DM (OR 2.64, $p = 0.016$), el abalornamiento hepatocelular (OR 2.46, $p = 0.006$) y los cuerpos de Mallory (OR 3.27, $p = 0.009$) fueron predictores independientes de fibrosis ≥ 2 . *Conclusión:* los pacientes con HGNA y DM tienen una mayor frecuencia de síndrome metabólico con histología hepática avanzada incluyendo abalornamiento, cuerpos de Mallory y fibrosis.

Estudios recientes han sugerido una relación directa entre síndrome metabólico y enfermedad renal crónica, aun después de ajustar para otras enfermedades como hipertensión y DM. Agrawal y cols.,⁴ estudiaron 88 pacientes con HGNA. La severidad de la enfermedad hepática se determinó mediante biopsia hepática usando la calificación de actividad de EHNA: 0 = no HGNA, 1-2 = esteatosis, 3-4 = limítrofe y >5 = EHNA definitiva. A todos los pacientes se les midió la filtración glomerular. El rango promedio de filtración glomerular fue de 88 mL/min, con niveles significativamente más altos en pacientes con EHNA limítrofe y definitiva (promedio 89.9) en comparación a los pacientes sin esteatosis (promedio 77.4, $p < 0.05$). En el análisis de regresión lineal múltiple, después de ajustar para edad, raza e IMC, la severidad de la EHNA fue un predictor independiente de un mayor rango de filtración glomerular (OR 12.18 y 12.43, $p = 0.04$ y 0.05 en pacientes con EHNA limítrofe y definitiva, respectivamente). *Conclusión:* la severidad histológica de la EHNA se asocia con una mayor filtración glomerular que puede predecir un riesgo futuro incrementado de daño renal.

El HGNA y la coleditiasis comparten factores de riesgo y fisiopatológicos comunes. Ramos-De la Medina y cols.,⁵ evaluaron en forma prospectiva 95 pacientes consecutivos que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica por coleditiasis sintomática. A todos los pacientes se les realizó una biopsia hepática. Se excluyeron pacientes con hepatitis viral, ingesta de alcohol, hepatitis autoin-

mune y otras enfermedades hepáticas. Cuarenta y tres pacientes (45%) tuvieron biopsias normales (grupo A) y 52 (55%) tuvieron HGNA (grupo B). Estos últimos se clasificaron con base en el sistema propuesto por Brunt: estadio I 51.93%, estadio II 28.84%, estadio III 19.23% y cirrosis 3.15%. Los pacientes del grupo B eran mayores, tenían un mayor IMC, una mayor prevalencia de DM y niveles mayores de hemoglobina glucosilada, colesterol y triglicéridos que los del grupo A. *Conclusión:* existe una asociación frecuente entre coleditiasis y HGNA.

El HGNA es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica. Dentro del espectro del HGNA, los pacientes con EHNA tienen un curso potencialmente progresivo. Rafiq y cols.,⁶ estudiaron 174 pacientes con HGNA diagnosticados con biopsia hepática. De estos pacientes 66 tenían EHNA, 75 esteatosis simple y 32 esteatosis con cambios inespecíficos. Los pacientes fueron seguidos por una media de 11.13 años, con el seguimiento más largo de 28.59 años; 78 pacientes murieron: 13% por enfermedad coronaria, 8% por malignidad y 7% por enfermedad hepática. La mortalidad por enfermedad hepática fue mayor en los pacientes con EHNA (16%) en comparación a los que tenían esteatosis simple (2%) o esteatosis con cambios inespecíficos (0%) ($p = 0.0043$). En el análisis multivariado los predictores independientes de mortalidad relacionada a enfermedad hepática fueron EHNA (HR 8.647, $p = 0.0056$), DM (HR 5.137, $p = 0.0108$) y edad en el momento de la biopsia (HR 1.1 por año, $p = 0.0037$). *Conclusión:* los pacientes con EHNA tienen mayor mortalidad por enfermedad hepática que los pacientes con esteatosis simple o con cambios inespecíficos. Además, los pacientes con HGNA y DM tienen mayor riesgo de mortalidad por enfermedad hepática.

Varios estudios sugieren que el HGNA se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas y también cardiovascular. Dunn y cols.,⁷ realizaron un análisis de mortalidad en los participantes del tercer estudio nacional de salud y nutrición (NHANES III) con y sin sospecha de HGNA. La sospecha de HGNA se basó en elevación inexplicable de aminotransferasa de la alanina después de excluir ingesta excesiva de alcohol, hepatitis viral, exceso de hierro y uso de medicamentos asociados con hepatotoxicidad. También se obtuvieron datos de la serie original de Olmsted County y de la Cleveland Clinic para poder realizar comparaciones

de pacientes con HGNA diagnosticados de diferente manera y en diferentes escenarios. La serie de Olmsted County incluyó pacientes de la comunidad, diagnosticados con HGNA por imagen o biopsia. La serie de la Cleveland Clinic incluyó pacientes referidos con HGNA diagnosticados con biopsia hepática. La corte de pacientes de NHANES incluyó 980 pacientes con HGNA y 6594 sin HGNA. A los 8.7 años de seguimiento el riesgo de muerte para los pacientes con HGNA fue de 1.37 para todas las causas. En el grupo de edad de 45-54 años el riesgo de mortalidad fue de 4.4 para todas las causas y de 8.15 para mortalidad cardiovascular. La mortalidad ajustada para edad por 10,000/ por año fue de 129 para el grupo NHANES sin HGNA, 154 para el grupo NHANES con HGNA, 214 para la serie Olmsted County y 426 para la Cleveland Clinic. *Conclusión:* el HGNA en el grupo de edad 45-54 años es un factor de riesgo importante e independiente de muerte cardiovascular.

El HGNA es común en niños y adolescentes. Nobili y cols.,⁸ estudiaron 53 pacientes con HGNA diagnosticados por biopsia hepática, con edades de 5.7 a 18.8 años. Todos los pacientes se incluyeron en un programa multidisciplinario de dieta e incremento en la actividad física y se aleatorizaron para recibir α -tocoferol 600 IU/ día más ácido ascórbico 500 mg/día (25 pacientes) o placebo (28 pacientes) y fueron tratados por 24 meses. La dieta fue normocalórica en aquellos con IMC normal e hipocalórica en aquellos con sobrepeso u obesidad. Todos los pacientes fueron sometidos a una segunda biopsia hepática. La pérdida de peso fue similar en el grupo que recibió placebo y en el grupo que recibió antioxidantes ($-7.6 \pm 1\%$ vs. $-9.6 \pm 1.1\%$, respectivamente). Hubo una mejoría significativa en el grado de esteatosis, inflamación lobular, abalonamiento de los hepatocitos y en la calificación de la actividad del HGNA en ambos grupos. Asimismo, hubo una mejoría significativa en los niveles de aminotransferasas, triglicéridos, colesterol, glucosa y en la sensibilidad a la insulina en ambos grupos. El grado de mejoría en la histología y en los resultados de laboratorio no fue significativamente diferente entre ambos grupos. *Conclusión:* la modificación en el estilo de vida (con dieta bien balanceada y aumento en la actividad

física) mejora significativamente la histología hepática y la resistencia a la insulina subyacente en el HGNA pediátrico. La adición de α -tocoferol y ácido ascórbico no parecen tener un beneficio extra.

La EHNA puede progresar a cirrosis con falla hepática requiriendo trasplante. Varios reportes previos han documentado la recurrencia de EHNA después de trasplante. Yalamanchili y cols.,⁹ realizaron un estudio retrospectivo de pacientes trasplantados por cirrosis hepática en el Centro Médico de la Universidad de Baylor; 183 pacientes tenían diagnóstico de cirrosis criptogénica y 9 de EHNA, 27 pacientes se excluyeron. A todos los pacientes se les realizaron biopsias hepáticas a 1, 2, 5 y 10 años postrasplante. El HGNA se definió histológicamente como tipo 1 a 4 y la fibrosis se graduó de 0 a 4 con base en los criterios de Batts/Lutwig. El 42% de los pacientes (69 de 165) desarrollaron HGNA durante 5 años de seguimiento: 45 tipo 1/2 y 24 tipo 3/4. En el análisis uni y multivariado el IMC y los triglicéridos pretrasplante fueron factores de riesgo de recurrencia ($p < 0.05$). Después del transplante, el único factor predictivo significativo de recurrencia fue el IMC ($p < 0.05$). *Conclusión:* la obesidad, marcada por un IMC elevado pre o postrasplante, es el mejor predictor de recurrencia postrasplante del HGNA.

Bibliografía

1. Kim D, Joon Park B, Kim W, Jin Jung Y, Jun Kim Y, Yoon JH, Lee HS. Visceral Fat As a Strong and Independent Risk Factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Abstract S1913, DDW, 2008.
2. Bhattacharyya T, Zhang R, Yerian LM, McCullough AJ, Hazen SL, Feldstein AE. Mass Spectrometric Detection of Lipid Oxidation Products in Murine and Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Abstract 59, DDW, 2008.
3. Lee YJ, Jensen DM, Te HS, Reau N, Reddy KG, Satoskar RS, Mishra P, Hart J, Mohanty SR. Clinical and Liver Histological Differences in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with and Without Diabetes Mellitus (DM). Abstract S1909, DDW, 2008.
4. Agrawal S, Lopez R, Omo JT, Conjeevaram HS. Liver Disease Severity and Risk of Kidney Damage in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Abstract S1918, DDW, 2008.
5. Ramos-De la Medina A, Roesch FB, Perez Morales A, Cid-Juarez S, Remes-Troche JM. Routine Liver Biopsy to Detect Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) During Laparoscopic Cholecystectomy for Symptomatic Gallstone Disease (GD). Is It Justified? Abstract 681, DDW, 2008.
6. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord MK, McCullough AJ, Younossi ZM. Over Twenty Five Years of Follow Up for a Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Cohort. Abstract 110, DDW, 2008.
7. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, Schwimmer J. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-Based Cohort Study. Abstract S1908, DDW, 2008.
8. Nobili V, Manco M, DeVito R, PietroBattista A, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle Intervention and Antioxidants in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Controlled Trial. Abstract S1906, DDW, 2008.
9. Yalamanchili K, Saadeh SN, Rockey DC. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Occurring Post-Transplant - Risk Factors and Outcome. Abstract 462, DDW, 2008.

Hepatitis B

Dra. Margarita Dehesa Violante

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI IMSS, México.

En la actualidad existen aproximadamente 400 millones de personas infectadas en el mundo. Ahora, tenemos varias drogas aceptadas por la FDA para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B (HCB). Las que ya se han aprobado son: los interferones pegilados $\alpha 2a$ y b , así como los análogos nucleósidos/nucleótidos como: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y, recientemente, tenofovir.

Hasta el momento no sabemos si la duración de la respuesta viral después de las diferentes opciones terapéuticas, será sostenida y cuál de todas es la mejor.

En el estudio de seguimiento, presentado por Buster y cols.,¹ se analizaron 172 pacientes con HCB de 28 centros después del tratamiento con PEGIFN $\alpha 2b$, 91 recibieron solamente PEGIFN y en 81 se combinó con lamivudina. El periodo de seguimiento fue de 3 ± 0.8 años después de terminar el estudio: 52 semanas de tratamiento y con seguimiento de 78. En esa semana -la 78- 39% de los pacientes con monoterapia y 36% de los que recibieron terapia combinada, resultaron con "Antígeno e negativo" (Age-). El Age se negativizó en 19 de los respondedores iniciales y 58% fueron genotipo A.

Uno de los problemas con los análogos, es la posibilidad de aparición de resistencias. En el estudio de Zeuzem y cols.,² se presentan datos que pueden predecir la respuesta a la telbivudina a las 24 semanas y preveer lo que sucederá a 2 años de tratamiento. En enfermos que participaron en el estudio GLOBE, que comparó lamivudina con telbivudina, se incluyeron 1367 pacientes con HCB; la carga viral y los niveles de aminotransferasas (ALT), fueron los mejores predictores de respuesta virológica a la semana 24 y de eficacia a la semana 104. Se encontró una mejor respuesta en los sujetos con Age+ con elevación de ALT > 2 x ULN y DNA-

VHB <10⁹ copias/mL. El 71% de estos pacientes tuvieron carga indetectable a la semana 24 y 47% seroconvirtieron; solamente 14% tuvo recaída virológica a la semana 104. Se observó una relación similar en los que tenían Age- con ALT basales de >2 x ULN y DNAVHB <10⁷ copias/mL aunque fue menos evidente que en los que tienen Age+.

En la HCB, se ha encontrado correlación entre la cantidad de carga viral la elevación de ALT y el daño hepático. En el estudio de Gui y cols.,³ se revisaron las biopsias de 139 pacientes de Shanghai con HCB cuya replicación viral era de >10³ copias/mL y ALT repetidamente normales; y se compararon con un grupo de 135 pacientes con ALT anormales durante el mismo periodo que se usaron como grupo control. En el grupo de ALT persistentemente normales de 1-30 años (promedio de 6), 33 tenían evidencia de daños histopatológico significativo con un índice de actividad de ≥ 4 o fibrosis según la escala de Ishak ≥ 3 incluyendo 13 con cirrosis. Los enfermos mayores de 40 años y con ALT de 0.75-1 x ULN son los que pueden tener mayores alteraciones histológicas ($p = .005$).

Uno de los medicamentos que ha demostrado ser eficaz, sobre todo en los pacientes que no se han tratado previamente con lamivudina, es entecavir; sin embargo, algunos pacientes que no respondieron en el estudio inicial donde recibieron 0.5 mg de entecavir se enrolaron en otro estudio con duración de 4 años en que recibieron una dosis de 1 mg del medicamento. Han y cols.,⁴ informan los resultados de 146 pacientes en esta cohorte después de los 4^a. de Tratamiento. A la semana 192, 91% tenían el DNAVHB indetectable y seroconversión del Age del 16% y del 41% en aquellos que continuaron la terapia por más de 192 semanas.

Sherman y cols.,⁵ describen la eficacia de este análogo en pacientes que se clasificaron como no

respondedores en el estudio inicial que recibieron 48 semanas o 2 años de tratamiento a dosis de 0.5 mg. Se identificaron 30 pacientes, 27 con Age+ y con Age-; 21 de los que tenían el Age+ recibieron 1.0 mg/día de entecavir. Después de un año 71% del DNAVHB fue indetectable y en 57% la respuesta fue sostenida, 4 pacientes recayeron, pero no se demostró la aparición de mutantes resistentes, y un tercio de los pacientes tuvieron seroconversión del Age. Parecería razonable si no hay respuesta con 0.5 mg de entecavir prolongar la terapia aumentando la dosis a 1.0 mg mientras no aparezcan mutantes resistentes, aunque cabría la posibilidad de que aparecieran.

Existe una fase dentro de la evolución que se ha denominado de inmunotolerancia que se caracteriza por Age+ elevación relativa del DNAVHB en el suero y niveles de ALT normales o cerca de lo normal con curso benigno y no requieren tratamiento. Aunque recientemente se ha demostrado que una proporción significativa de pacientes pueden tener fibrosis y cambios necroinflamatorios en la biopsia, por lo que se ha sugerido que estos enfermos deben de recibir tratamiento, ya que el hecho de tener carga viral positiva aunque sea baja, puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

En el trabajo de Nguyen y cols.,⁶ se informan los hallazgos de daño hepático significativo en pacientes con HCB con ALT normales y carga viral de $>10^4$. Se encontraron alteraciones histológicas significativas en 40% de los casos. El inicio de la enfermedad después de los 35 años de edad es el mejor predictor de daño histológico.

Los autores concluyen que un buen número de pacientes con ALT normales, pero con replicación viral pueden tener daño en el hígado.

El último de los medicamentos aceptados por la FDA para el tratamiento de la HCB es tenofovir que es otro análogo nucleótido que se utiliza para el tratamiento de la infección por VIH, pero también es útil para la HCB.

Se presentan 3 estudios: uno de Marcellin y cols.,⁷ otro de Heathcote y cols.,⁸ y el tercero de van Bömmel y cols.,⁹ en los que evalúan esta terapia. El primero es un estudio fase 3 internacional que incluyó 375 pacientes con HCB Age-, los enfermos se randomizaron 2:1 para recibir 300 mg de tenofovir diariamente contra adefovir 10 mg al día por 48 semanas con biopsias pre

y postratamiento, tenían de 18 a 69 años con enfermedad compensada elevación de ALT y DNAVHB $> 10^5$ copias/mL. Se alcanzó respuesta viral en 71% de los pacientes del grupo con tenofovir y 56% del grupo con adefovir sin diferencia de ambos grupos, se demuestra que tenofovir es seguro y se asocia con una supresión mayor del DNAVHB.⁷ El segundo estudio de la Dra. Heathcote presenta resultados similares en 266 pacientes con Age+ HCB se randomizaron para recibir 300 mg de tenofovir (176) comparado con adefovir (90) por 48 semanas. Los criterios de inclusión fueron ALT >2 actividad necroinflamatoria en la biopsia y títulos de DNAVHB $>10^5$ copias/mL. La seguridad del tenofovir fue comparable a la del adefovir y ninguno tuvo evidencia de neurotoxicidad. De los que recibieron tenofovir 67% alcanzaron el objetivo primario y sólo 12% de los tratados con adefovir ($p < .001$). El DNAVHB fue indetectable de los tratados con tenofovir y solamente 9% de los tratados con adefovir ($p < .001$), pero no hubo diferencia en la seroconversión del Age aunque 3% perdieron el Age con tenofovir y ninguno con adefovir. Se demuestra que tenofovir tiene más potencia que adefovir y que la desaparición del Age parece ser independiente.⁸

En el último estudio, se describe la efectividad de la monoterapia con tenofovir en 121 pacientes con HCB que habían sido tratados previamente con lamivudina y/o adefovir, la mayoría con Age+ y con DNAVHB $>10^5$ copias /mL. La mayoría de ellos (105-121), fueron tratados con lamivudina y 75 de 121, con adefovir. La mayoría de los casos (91%), mostraron <400 copias después de 48 semanas de tratamiento. Hubo seroconversión del Age en 23% de los casos después de 9.3 m y desaparición del Age en 4% después de 13 ± 6 meses. La resistencia a lamivudina no afectó la respuesta a tenofovir.⁹

Del análisis de estos trabajos podemos concluir lo siguiente:

- En la actualidad existen 7 medicamentos aceptados por la FDA para el tratamiento de la HCB, pero hasta el momento no sabemos si la respuesta viral con cada uno de ellos será sostenida y cuál es la mejor.
- La combinación de IFNPEG α 2a + lamivudina, o bien, IFNPEG α 2a pueden tener una respuesta de aproximadamente 35%.
- Existen algunos datos que pueden predecir la respuesta a telbivudina a las 24 semanas

- de tratamiento y fueron: la carga viral $<10^9$ copias/mL y la elevación de ALT >2 .
- A pesar de tener ALT normales de 139 pacientes, 33 tenían evidencia de daño histopatológico con un índice significativo de actividad fibrosis e incluso 13 ya tenían cirrosis.
 - En pacientes sin tratamiento previo con lamivudina, que recibieron 0.5 mg de entecavir, pueden recibir tratamiento con 1mg por 4 años, 91% tuvieron desaparición del DNA-VHB y seroconversión del Age y de 41% a los que continuaron la terapia por más de 192 semanas.
 - En general se acepta que los sujetos que están en la fase de inmunotolerancia tienen un curso benigno y no requieren tratamiento. Recientemente se ha demostrado que una proporción significativa pueden tener fibrosis y cambios necroinflamatorios en la biopsia, por lo que se ha sugerido que estos sujetos deben de recibir tratamiento.
 - En pacientes con ALT normales y carga viral de $>10^4$ se encontraron alteraciones histológicas significativas en 40% de los casos.

- Una buena alternativa es tenofovir en estudios comparativos con adefovir; o bien, en pacientes que previamente han recibido lamivudina con un porcentaje de respuesta del 67%. La resistencia a lamivudina no afectó la respuesta a tenofovir.

Bibliografía

1. Buster EH, Flink HJ, Cakalogl Y *et al* Sustained HBeAg and AgsHB loss alter long term follow-up of HbeAg positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Hepatology* 2007;46:667A (#965).
2. Zeuzem S, Buti M, Gane EJ *et al*. Baseline parameters predict both early virological response and longer term outcomes for telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B (The Globe Study). *Hepatology* 2007;46:618A (994).
3. Gui H, Xie Q, Wang H *et al*. Predictors of significant histological findings in chronic hepatitis B patients with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 2007;46:653A (#9361).
4. Han S, Chang TT, Chao YC *et al* Four-year entecavir treatment in nucleoside-naïve HBeAg (+) patients: results from studies ETV-022 and -901. *Hepatology* 2007;46:654A. (938).
5. Sherman M Rizzeto M, Lai CL *et al*. Long term follow up of entecavir treated protocol-defined non-responders in rollover study ETV-901 *Hepatology* 2007;46:682A-683A (#997)
6. Nguyen MH, Trinh HN, Garcia RT *et al*. High prevalence of significant histologic disease in patients with chronic hepatitis B (CHB) and normal ALT. *Hepatology* 2007;46:680A (#993)
7. Marcellin P, Buti M, Krastev Z *et al*. A randomized, double-blind comparison of tenofovir DF (TFB) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) study GS-US-174-00102 (LB2). *Hepatology*.
8. Heathcote EJ, Gane E, DeMan R *et al*. A randomized, Double-blind comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) study GS-US-174-0103 (LB6) *Hepatology* 2007;46:681A (LB6).
9. vanBommel F, De Man RA, Erhardt A *et al*. First multicenter evaluation of the efficacy of tenofovir in nucleos(t)ide analog experienced patients with HBV mono-infection *Hepatology* 2007;46:270A (#83).

Hepatitis C

Dr. Marco Antonio Olivera Martínez

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

La infección por el virus de la hepatitis C (HCV) continúa siendo la principal causa de enfermedad hepática crónica y la primera etiología entre las causas de trasplante hepático en el mundo.

En los últimos años se han hecho esfuerzos por mejorar la respuesta del HCV a los tratamientos disponibles y también se han dirigido esfuerzos a lograr que los pacientes con hepatitis C, que son sometidos a un trasplante hepático, tengan menores tasas de recurrencia después de realizado éste.

En el presente trabajo revisaremos los progresos que se han tenido a lo largo de los últimos 12 meses en las siguientes vertientes:

- 1) Resultados finales de comparaciones entre los diferentes interferones disponibles.
- 2) Nuevos agentes terapéuticos de la hepatitis C.
- 3) Hepatitis C en la etapa peritrasplante.

Comparaciones entre los diferentes interferones disponibles

Dos trabajos abordaron esta comparación a lo largo de este año; el primero de ellos, del grupo italiano de Ascione *et al.*,¹ incluyó 320 pacientes con infección crónica por HCV sin historial de tratamiento previo. Los autores dividieron a los pacientes en 2 grupos: aquellos que recibieron aleatoriamente tratamiento con interferón pegilado (PEG IFN) $\alpha 2a$ y ribavirina (RBV) (grupo A) y los que recibieron PEG IFN $\alpha 2b$ y RBV (grupo B). El análisis de ambos grupos en lo referente a respuesta viral sostenida (SVR) favoreció al grupo A en tanto que al analizar al subgrupo de pacientes con cirrosis, la tendencia a una mayor SVR la presentó en grupo B. Finalmente, en un análisis multivariado de las poblaciones estudiadas, las variables asociadas a mejor SVR fueron: género

masculino, ausencia de cirrosis, infección por genotipos 2 y 3 y tratamiento con PEG IFN $\alpha 2a$.

El segundo estudio que compara ambos PEG IFN fue patrocinado por la industria farmacéutica. Se trata del estudio IDEAL (*individualized dosing efficacy versus flat dose to assess optimal pegylated interferon therapy phase III study*)² en el que se comparan además las diferentes dosis recomendadas de PEG IFN $\alpha 2b$ y la dosis fija del PEG IFN $\alpha 2a$ asociados a las dosis recomendadas de RBV. Para este estudio se evaluó en forma prospectiva y aleatoria a 3070 pacientes que recibieron los diferentes tratamientos en una proporción de 1:1:1. Aparentemente los 3 grupos tuvieron datos demográficos comparables. Al final del análisis de este estudio, se concluye que aunque la respuesta viral al final del tratamiento parece superior en los grupos que reciben PEG IFN $\alpha 2a$; la SVR es similar para los 2 interferones y para las diferentes dosis evaluadas. Finalmente, este grupo de investigadores también evaluó las recaídas de la enfermedad concluyendo que se presentan con menor frecuencia en los pacientes que reciben PEG IFN $\alpha 2b$.

A manera de comentario se puede decir que el estudio IDEAL tiene una mayor población, lo que incrementa su poder estadístico; por otro lado, los individuos incluidos en este último estudio tienen una heterogeneidad que es más apegada a lo que se encontrará en la práctica clínica cuando se le compara con el estudio italiano.

Nuevos agentes terapéuticos de la hepatitis C

En lo que respecta a nuevos agentes en el tratamiento de esta enfermedad, encontramos a las moléculas diseñadas para interferir con la acción de proteínas virales; entre ellas la proteasa asociada a la región no estructural 3 (NS-3 proteasa) y la helicasa.

Entre los fármacos con acción sobre la NS-3 proteasa, sobresale el boceprevir. En un estudio norteamericano encabezado por Kwo,³ se informan los resultados de 595 pacientes (sin tratamientos previos) que fueron divididos en 4 grupos en los que se valoraron diferentes esquemas de boceprevir asociados con PEG IFN α 2b y RBV. Este grupo concluye que la asociación de estos medicamentos puede incrementar la respuesta viral rápida (RVR) y respuesta viral temprana (EVR) que se sabe, se asocian a mayores tasas SVR.

Otro inhibidor de proteasa que se ha utilizado en el tratamiento de HCV es el telaprevir (TVR). Éste se asocia al PEG IFN α 2a y los resultados del estudio denominado PROVE 2 han sido presentados en varios foros.^{4,5} En el informe de su fase IIb se abordan los resultados de 332 pacientes con HCV y sin tratamientos previos. El diseño de este estudio también tiene un grupo control y otros 3 grupos en los que asocia TVR a PEG IFN α 2a en diferentes periodos. Este grupo, encabezado por C. Hezode demuestra que la RVR y la EVR son significativamente mayores en los pacientes que reciben TVR que en los controles.

El análisis de los mismos datos en un lapso mayor incluye a 250 pacientes (de los 332 reportados originalmente),⁵ en quienes el seguimiento permite concluir que en los pacientes manejados con la combinación de TVR, PEG IFN α 2a y ribavirina, se puede considerar a la RVR como un parámetro fidedigno de monitoreo y manejo futuro y deja abierta la posibilidad de usarlo como parámetro de seguimiento clínico.

Otro trabajo en el que se aborda el TVR fue el denominado PROVE 1,⁶ que incluye el análisis de la fase 2 del mismo estudio de 250 pacientes ya descrito y en el que se demuestra que todos los grupos que recibieron TVR lograron una mayor disminución del RNA del HCV cuando se les compara con los controles. Por otro lado, en este trabajo también se demuestra que los pacientes que reciben TVR alcanzan RVR en 79% vs. solamente 11% de los controles y, de la misma manera que PROVE 2 demuestra que ésta, predice EVR.

Con respecto a los estudios PROVE 1 y 2 podemos comentar que efectivamente el TVR es un agente que puede incrementar la RVR y la EVR, lo que ya se ha demostrado en otros estudios que utilizan PEG IFN y ribavirina, predice efectivamente, el desarrollo de SVR.^{5,6}

Otros agentes que se han presentado como útiles en el tratamiento de pacientes “vírgenes” a tratamientos contra el HCV son: la silibinina, stevoside y el albinterferón (previamente conocido con el nombre de albuferón).

La silibinina es un flavonoide derivado de *Silimum marianum* que se ha venido utilizando desde hace varios años en una preparación de administración oral conocida como Legalón™. El grupo de Ferenci *et al.*,⁷ evaluó a 16 pacientes no respondedores a tratamiento previo con PEG IFN y RBV de modo que recibieron 10 mg /kg de silibinina intravenosa por una semana antes de iniciar PEG IFN α 2a y RBV combinados con 140 mg de silibinina TID. En el seguimiento semanal se notó una disminución significativa del RNA viral durante la administración IV del medicamento; sin embargo, este efecto no se prolongó una vez que se cambió por su administración oral.

La stevoside es un suplemento alimenticio (edulcorante sin calorías) con capacidades antioxidantes y antiinflamatorias, así como efecto antiviral contra el rotavirus. El grupo japonés de Yuasa *et al.*,⁸ estudió mediante reacción de polimerasa en cadena y evaluación de citotoxicidades las capacidades inhibitorias de este medicamento en dos sistemas de replicones de HCV *in vitro*. Se demuestra la capacidad anti-HCV lo mismo que su efecto aditivo cuando se asocia a PEG IFN. También se documentó activación de la señalización de IFN que se puede considerar como el efecto antiviral de la stevoside. Se requieren estudios en pacientes con hepatitis C crónica para evaluar su actividad *in vivo*.

El albinterferón es una fusión genética de PEG IFN con albúmina humana recombinante que puede ser administrado cada 14 días a diferencia de los interferones disponibles actualmente. El grupo encabezado por Neumann,⁹ evaluó la farmacocinética de este agente y la cinética viral en los pacientes que lo reciben, y se encontró que los niveles de albinterferón mantienen concentraciones que imponen una presión constante sobre la replicación viral logrando que hasta 86% de los individuos alcancen RVR y SVR.

En cuanto a las estrategias para optimizar el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C se han intentado varios abordajes y se han diseñado estrategias para predecir la SVR y de este modo tratar de abreviar el tratamiento. Tal es el caso del metaanálisis presentado por Poordad y Kambili en

el que evalúan la RVR y las posibilidades de recaída a la combinación de PEG IFN y RBV.¹⁰ Las conclusiones de este análisis son que la RVR es un excelente predictor de SVR, por otro lado, la falta de RVR es también útil para predecir la ausencia de SVR.

Con el objetivo de disminuir los efectos colaterales asociados con la RBV, en pacientes con HCV genotipos 2 y 3, y con carga viral baja, el grupo Italiano de Andriulli demostró que es posible la suspensión de este agente después de la 4a. semana de administración, si se alcanza RVR.¹¹

Paradójicamente, para aquellos individuos con este padecimiento que están infectados con genotipo 1 y que no han respondido a dosis habituales de PEG IFN y RBV. Hornfelt *et al*, informan que el incremento de la dosis de esta última hasta 3000 mg en promedio (2400 a 4000 mg) al día ofrece la posibilidad de una disminución hasta de 3.6 log₁₀ en las primeras 12 semanas de tratamiento.¹²

Desde hace varios años se ha sustentado el uso de pacientes caucásicos en los informes de estudios a gran escala en el hecho de que otros grupos raciales responden diferente al tratamiento con PEG IFN y RBV. El grupo de Yu y Douglas,¹³ informan en un análisis retrospectivo de 396 pacientes manejados con dosis habituales de PEG IFN y RBV de acuerdo con el genotipo determinado (179 hispanos y 217 blancos no hispanos). No se encontró diferencia en la respuesta viral al final del tratamiento; sin embargo, en la SVR existió una diferencia estadísticamente significativa tanto antes como después de la corrección para suspensión temprana de tratamiento, que favorece la respuesta de los blancos no hispanos (SVR 66% para hispanos y 87% para los blancos no hispanos $p < 0.05$).

Otra preocupación durante el tratamiento de este tipo de pacientes, son aquellos que desarrollan complicaciones inmunológicas de la misma enfermedad; tal es el caso de los individuos con crioglobulinemia. El grupo francés de Saadoun,¹⁴ presenta los datos sobre la utilización de rituximab en combinación con PEG IFN y RBV en el manejo de estos pacientes. Se manejaron en forma prospectiva 16 pacientes con rituximab IV semanalmente por 4 semanas, de ellos; 15 (93.7%) presentaron mejoría temprana y 10 fueron respondedores. Se hace hincapié en que los no respondedores al tratamiento combinado tenían

más tiempo con la crioglobulinemia antes de iniciar la maniobra y que, finalmente, los que sí respondieron tuvieron desaparición del RNA viral de la circulación, disminución de factor reumatoide e incremento de C4.

Hepatitis C en la etapa peritrasplante

Uno de los parámetros para el tratamiento pretrasplante de pacientes con HCV con la combinación de PEG IFN y RBV, depende de que la enfermedad se encuentre compensada. A este respecto el grupo de Wong presentó una revisión de 1990 a 2007 en la que después de análisis estadístico se concluye que en pacientes cuidadosamente seleccionados y de manera protocolizada, se pueden utilizar diferentes modalidades de la combinación de PEG IFN y RBV,¹⁵ con el objetivo de disminuir la carga viral y de ese modo prevenir la recurrencia temprana de la enfermedad. Este trabajo cobra mayor importancia cuando se analiza con el que se presentó por parte del grupo de Graziadei *et al*,¹⁶ en el que se analiza la relación que existe entre la carga viral postrasplante y la evolución clínica. Se informa de 130 pacientes trasplantados por HCV entre 1980 y 2006; después de analizar las evoluciones comparadas con el hecho de haber recibido tratamiento o no; los autores recomiendan que la terapia se lleve a cabo a más tardar durante el primer año postrasplante.

Finalmente, se aborda la sobrevida después del trasplante hepático en paciente con hepatitis C. Se ha criticado ampliamente la realización de un procedimiento de alta tecnología y costo en pacientes con recurrencia universal de la infección; sin embargo, el grupo de Baylor,¹⁷ informa cómo a lo largo de los últimos 15 años la sobrevida en este grupo de individuos ha mejorado y lo atribuyen a una mejor selección de pacientes por parte de los clínicos del programa de trasplante hepático y hacen hincapié en el hecho de que la selección es más estricta en fechas recientes de pacientes con carcinoma hepatocelular asociado.

Bibliografía

1. Ascione A, De la Luca M, Tartaglione F *et al*. Peginterferon alpha 2A plus ribavirin versus peginterferon alpha 2B plus ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomised trial. Abstract #990, EASL meeting 2008.
2. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML *et al*. Final results of the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. Abstract #991, EASL meeting 2008.
3. Kwo P, Lawitz J, McCone J *et al*. Interim results from HCV SPRINT-1: RVR/EVR from phase 2 study of boceprevir plus peginteron (peginterferon

- alfa-2B)/Ribavirin in the treatment-naïve subjects with genotype-1CHC. Abstract 995 EASL meeting 2008.
4. Hezode C, Ferenci P, Dusheiko GM *et al.* **PROVE2: phase II study of VX950** (telaprevir) in combination with peginterferon alpha-2A with or without ribavirin in subjects with chronic hepatitis C, first interim analysis. Abstract #80 AASLD meeting 2007.
 5. PROVE2 study: treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon alfa 2A with or without ribavirin, interim analysis results. Abstract #160 AGA, DDW meeting 2008.
 6. Everson GT, Jacobson IM, Gordon SC, McHutchinson J, Kaufman R, McNair L, Muir A. PROVE1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa 2A and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. Abstract #223 AGA, DDW meeting 2008.
 7. Scherzer TM, Hofer H, Schoeniger-Hekele M, Steindl-Munda P, Ferenci P. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic HCV infection not responding to peginterferon/ribavirin therapy. Abstract #W1002 AGA, DDW meeting 2008.
 8. Yuasa K, Sato K, Naganuma A *et al.* **Stevoside as a possible antiviral agent** for hepatitis C virus infection. Abstract #S1943 AGA, DDW meeting 2008.
 9. Neumann AU, Rozenberg L, Brian VG, McHutchinson J, Pulkstenis E, Subramanian M. Viral kinetics and pharmacodynamics of albinterferon alfa 2B in interferon treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Abstract #S1939 AGA, DDW meeting 2008.
 10. Poordad FF, Kambili C. Rapid virologic response to peginterferon alfa and ribavirin treatment of chronic hepatitis C predicts sustained virologic response and relapse. Abstract #W1007, AGA, DDW meeting 2008.
 11. Andruilli A, Cursaro C, Cozzolongo R *et al.* Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to peginterferon alfa 2A and ribavirin. Abstract #234 AASLD meeting 2007.
 12. Hornfeldt E, Stahle L, Schvarcz R *et al.* Response to high ribavirin dose in combination with PEG-IFN alfa 2A for treatment of HCV genotype 1 previous non-responders. Abstract #251 AASLD meeting 2007.
 13. Yu S, Douglass J, Ualls C, Arora S, Dunkelberg JC. Response to therapy with pegylated interferon and ribavirin in Hispanics with hepatitis C compared with non-hispanic whites. Abstract #S1003 AGA, DDW meeting 2008.
 14. Saadoun D, Resche M, Sene D *et al.* Rituximab combined with peginterferon-ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. Abstract #236 AASLD 2007 meeting.
 15. Retana AK, Wong JB. Pre-transplant antiviral treatment of hepatitis C with decompensated cirrhosis: A systematic review of risks and benefits. Abstract #S1011 AGA, DDW 2008 meeting.
 16. Graziadei IW, Mark W, Vogel W. Viral load predicts outcome of hepatitis C after liver transplantation. Abstract #M1883 AGA, DDW 2008 meeting.
 17. O'Leary J, Grant LM, Randall H *et al.* Post-liver transplant survival in hepatitis C patients is improving, not declining. Abstract #522 AASLD 2007 meeting.

Hepatocarcinoma

Dr. Héctor Orozco Zepeda

Departamento de Cirugía, Hospital General de Azuayo, Michoacán, México.

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor maligno primario más frecuente del hígado. Se cree que ha ido aumentando su frecuencia, si bien, en algunas regiones del planeta ha disminuido debido a la vacunación masiva contra el virus B de la hepatitis.

Las causas de aparición del HCC son variadas y su aparición es más frecuente en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, pues se ha visto que la asociación de cirrosis con HCC está entre 70 y 90 por ciento.

Las causas más frecuentes de la cirrosis hepática, son el alcohol, la hepatitis crónica por el virus B y la hepatitis crónica por el virus C.

En pacientes con hepatitis crónica por el virus B, se cree no se necesita llegar a la cirrosis para que favorezca el HCC y éste se dará en .5% anual entre esos pacientes. Con aquellos que padecen la hepatitis crónica por el virus C, en general deben llegar a la cirrosis para que el HCC se dé y éste, lo hace hasta en 5% anual entre esos pacientes.

Actualmente, aún se acepta que el único tratamiento “curativo” para el HCC, es el quirúrgico, ya sea resección del tumor hepático, que proporciona mejores resultados si se siguen los criterios de Milán, publicados por Mazzaferro en 1996, en el *New England Journal of Medicine*, en un estudio sobre 48 pacientes trasplantados del hígado y en donde se vieron en ese grupo, resultados similares a los obtenidos en pacientes trasplantados sin HCC. La selección consistió en trasplantar a pacientes con cirrosis hepática más HCC que tuvieran un solo tumor de < 5 cm o hasta tres tumores de < 3 cm cada uno.

Desde hace algunos años han aparecido tratamientos ablativos para tratar aquellos tumores hepáticos que por algún motivo no pueden ser llevados a cirugía, como la inyección de los tumores con alcohol o ácido acético en forma percutánea,

la crioterapia o la radiofrecuencia, mediante cirugía laparoscópica abierta o percutánea guiada por laparoscopia o radiología.

A pesar de todos estos tratamientos, se sigue viendo que los resultados a largo plazo no son los buenos que se desea en general, pues la supervivencia, a 5 años anda entre 30 o 40% en las mejores series, y sólo en grupos muy seleccionados, tanto con resección como trasplante del hígado, se llegan a tener “curaciones” en un porcentaje mayor de pacientes.

La recurrencia tumoral es uno de los problemas más importantes con los que se encuentran todas estas alternativas terapéuticas, además de la mortalidad y morbilidad perioperatorias.

Aquí se presentan varios estudios de varios Centros Universitarios del mundo y presentados en dos grandes Reuniones Médicas. Una fue la Reunión Anual de la *American Surgical Association*, que se llevó a cabo en Nueva York, en abril del 2008 y la otra fue la *Digestive Diseases Week*, que se llevó a cabo en San Diego California, en mayo del 2008.

Como veremos, casi todos los trabajos se relacionan con diferentes alternativas terapéuticas.

En un primer trabajo de Alemania,¹ se habla de la historia natural del HCC con una supervivencia a 5 años de menos del 5 por ciento.

En este tumor, aparece un mediador de linfangiogénesis que ayuda al crecimiento tumoral y su diseminación por vía linfática (VEGF-D). Existe también otro mediador que neutraliza al primero y es el VEGFR-3.

Un grupo Francés,² nos presenta un estudio de 40 pacientes con HCC sin cirrosis hepática. Se basó en un estudio retrospectivo de 1997 al 2007. Se comenta que la aparición de HCC sin cirrosis puede ser del 10 al 25% de los pacientes. En este

grupo estudiado fue en 6.2%. En 35 de los 40, fue del tipo fibrolamelar.

Entre los factores que pudieron influir en su aparición se encuentran: obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, tabaco y alcohol.

En los hallazgos histológicos, se vio proceso inflamatorio leve, saturación del hierro y esteatosis hepática importante.

Se pudieron quitar 36 de los 40 para una resecabilidad del 90%. La sobrevida global de ese grupo fue del 56% y en 70% se obtuvieron bordes quirúrgicos libres de tumor. El pronóstico fue mejor que en pacientes con HCC y cirrosis.

No encontraron esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en ninguno de los pacientes.

El grupo de la Universidad de Florida en Gainesville,³ presentó un trabajo interesante en ratas en donde se ve que en esos animales al ocasionarles un daño hepático, aparecen las “células ovales” que provienen de las *stem cells* de la médula ósea y al llegar al hígado dañado, ayudan a regenerar conductos biliares y/o parénquima hepático.

También se menciona que las *stem cells* no tienen potencial maligno a menos que sean estimuladas por G-CSF. Entonces sí pueden producir hepatocarcinoma.

Enseguida veremos los trabajos que se relacionan a las diferentes formas de tratamiento del HCC.

El primero es el de la Universidad de Massachusetts⁴ en donde estudian los resultados de resecciones hepáticas en hospitales de alto volumen y cirujanos de alto volumen de casos.

Definen que un hospital de alto volumen es aquel que tiene más de 20 resecciones hepáticas por año y el cirujano de alto volumen es el que hace más de 10 resecciones al año.

Se da por hecho que los resultados de las resecciones hepáticas, son mejores si se hacen en esos centros y por esos cirujanos. Sin embargo, se cree que los mejores resultados se dan porque: 1) se operan más pacientes blancos (los negros tienen más enfermedades asociadas, *v.gr.*: DM, obesidad, hipertensión arterial, etc.); 2) los centros de alto volumen ven a pacientes con más recursos económicos (son mejor estudiados y tratados); 3) en esos centros se hacen más operaciones electivas.

Teniendo en cuenta la idea de mejores resultados en centros de alto volumen, un grupo de Canadá,⁵ “regionaliza” o concentra ese tipo de cirugía en sólo algunos centros de salud. El grupo es de la

Universidad de Calgary. Comentan que la resección quirúrgica es el único tratamiento “curativo” para las neoplasias primarias y secundarias del hígado.

En todo Canadá, excepto Quebec, se operaron de 1995 al 2004, 9912 pacientes con algún tipo de resección hepática y esto fue en 247 hospitales. Los resultados posoperatorios fueron mejores en el periodo del 2000 al 2004. La cantidad de procedimientos que se hicieron en centros de alto volumen (10 o más procedimientos por año), aumentó del 41.52% en 1995 al 83.53% en 2004, y en sus conclusiones ven que la frecuencia de resecciones hepáticas en Canadá, se incrementó, especialmente por metástasis hepáticas. La mortalidad operativa mejoró y creen que fue debido a que se ha “regionalizado” o concentrado este tipo de tratamiento y la mayoría se hace en centros de alto volumen.

De la Universidad de Maryland y *Johns Hopkins Hospital*,⁶ presentan un trabajo donde se preguntan si para el HCC incipiente, es mejor la resección quirúrgica o el trasplante hepático.

Comienzan diciendo que el trasplante hepático es el tratamiento de elección en pacientes con HCC y cirrosis avanzada. Aún hay discrepancia para la indicación del trasplante hepático en pacientes con cirrosis compensada y HCC incipiente.

El estudio comparó resultados en pacientes resecados con HCC dentro de los criterios de Milán y cirrosis compensada, y un grupo similar que se trasplantó como primer tratamiento. Para este estudio se tomaron en cuenta los pacientes tratados entre 1985 y 2007; 42 tuvieron resección hepática y 61 fueron trasplantados. Todos estaban con buena función hepática (Child A-B). Se revisó mortalidad operatoria, morbilidad, recurrencia y sobrevida a largo plazo. Lo primero que se detectó en este estudio, fue que los pacientes resecados fueron más jóvenes.

Concluyen que en pacientes con cirrosis compensada y HCC incipiente, los resultados son similares entre resección hepática y trasplante hepático

	Resecados	Trasplantados
Mortalidad	4.7%	6.5%
Morbilidad	52%	67%
Recurrencia	38%	20%
Sobrevida a 5 años	34%	47%

y que debido a la carencia de órganos, la resección hepática debe ser la primera opción en pacientes seleccionados.

En el siguiente trabajo de la Universidad de Verona, Italia,⁷ se preguntan si está justificada la resección hepática en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, para lo cual revisan 464 pacientes tratados.

Se sabe que aun es discutido el hacer resecciones hepáticas en pacientes con HCC multicéntrico o con invasión vascular. El periodo de estudio comprendió de 1991 a 2007 y se compararon las resecciones hepáticas con otras modalidades de tratamiento (retrospectivo).

260 pacientes Child A - 148 B y 28 C.

260 con un solo tumor - 79 con dos, 37 tenían 3 y 69 más de 3.

En 136 se hicieron resecciones hepáticas (29.2%) en 232 (50%) terapias ablativas, en 8 trasplante hepático (1.7%) y en 88 (19%) sólo terapia de apoyo.

	Resección	Terapia ablativa	Apoyo	Trasplante
Sobrevida 5 años	47%	20%	2.50%	75%

Se vio que la supervivencia fue mejor en pacientes con un solo tumor. Mejor sin invasión vascular. Mejor con resección que con terapias ablativas o solo apoyo. Mejor trasplantados.

En segunda tenemos un trabajo del grupo del *Johns Hopkins Hospital*,⁸ que mencionan que los factores asociados con el pronóstico de pacientes operados por tumores en fase temprana (5 cm) aún no están bien definidos. Se buscó en este trabajo factores clínico-patológicos que ayudarán a predecir supervivencia larga después de la cirugía.

Uno de los hallazgos importantes fue que en tumores pequeños de más de 2 cm, pero con invasión vascular, tuvieron un aumento del riesgo de corta supervivencia y muerte. Es por eso que concluyen que antes de hacer pronósticos de acuerdo con el tamaño del tumor, se debe de hacer la "estadificación patológica" después de la cirugía.

En esta época de avances tecnológicos, no podía faltar un trabajo de dos grupos, uno del *New York Presbyterian Hospital* y el otro del *Institut Mutualiste Montsoris* de París, en donde unen experiencias para mostrarnos 200 resecciones hepáticas por vía

laparoscópica⁹ en pacientes con HCC y metástasis de tumores no neuroendocrinos. Es un estudio "retrospectivo" comparando este procedimiento con cirugías abiertas hechas en otras instituciones de Europa.

Casi todas fueron resecciones de segmentos periféricos y mencionan que resecciones hepáticas "más grandes" sólo se deben hacer en centros especializados. Revisaron un periodo de 12 años (1995-2007). Se hicieron 357 resecciones hepáticas, de las cuales 200 fueron laparoscópicas.

El tiempo promedio operatorio fue de 192 minutos (3 horas y 20 minutos) ± 106'. Las pérdidas sanguíneas transoperatorias fueron de 324 mL ± 365 y la estancia hospitalaria fue de 10 días ± 9. Se tuvieron que convertir 13 pacientes (7%).

	Laparoscópica	Abierta
Complicaciones	HCC 23%	Metástasis 24.2%
Mortalidad operatoria		1%
Sobrevivida a 5 años	HCC 66%	Mets 55%

Concluyen que la cirugía laparoscópica se puede hacer y es segura en tumores hepáticos. En centros de alta especialidad se obtienen resultados similares a los de cirugía abierta y la supervivencia a 5 años puede ser superior cuando la cirugía se hace laparoscópica, pero se necesitan estudios prospectivos controlados y aleatorios para poder respaldar lo dicho.

Otros dos grupos se unen para contarnos sobre más de 500 operaciones hepáticas por vía laparoscópica. Ellos son el grupo de la Universidad de Louisville KY y el de la Universidad de Cincinnati,¹⁰ en donde mencionan que hasta hace poco toda la cirugía se hacía abierta; sin embargo, debido a los avances tecnológicos, actualmente se hacen resecciones hepáticas y procedimientos ablativos con cirugía de mínima invasión. Estudio retrospectivo en donde se llevaron a cabo más de 500 procedimientos hepáticos en forma laparoscópica.

En 173, los pacientes tenían cirrosis hepática (36.6), 207 fueron HCC, 35 procedimientos fueron biopsias y ultrasonido laparoscópico. En 195 fueron radiofrecuencia asistida con laparoscopia y en 242 pacientes se hicieron 289 "resecciones"; 69 fueron resecciones "grandes" y 173 resecciones menores. Las complicaciones y mortalidad

operatoria fueron mayores en cirróticos y en aquellos en los que se hizo resección hepática.

La recurrencia local fue más alta en aquellos en los que fueron tratados con radiofrecuencia. Sus conclusiones fueron que la cirugía laparoscópica del hígado es una alternativa viable. Se cree que los resultados son comparables a los obtenidos con cirugía abierta.

Tratando de comparar alternativas terapéuticas, el grupo de la Universidad de Texas en Galveston, presentó un metaanálisis¹¹ en donde se comparan ablación con radiofrecuencia percutánea con resección quirúrgica del HCC.

Ellos dicen que parece haber una disminución en la aparición de HCC debido a la vacunación masiva contra el virus B de la hepatitis.

La resección quirúrgica en tumores de < 5 cm está entre 9 y 27%, en cambio la aplicación de radiofrecuencia en tumores de < 2 cm está entre 90 y 95 por ciento.

El estudio es comparando ambos tratamientos en tumores estadio I. Se estudiaron sobrevidas a 1 y 3 años. No hubo diferencia en sobrevida al año. Mejor sobrevida a 3 años en los operados. Sobrevida libre de tumor sin diferencia a 1 año, pero mejor a 3 años en los operados y en recurrencia a 3 años, fue menor en los operados.

El siguiente trabajo es el de la Universidad de Indiana,¹² y es sobre "Decisión de Análisis", comparando también ablación por radiofrecuencia con resección quirúrgica del HCC. Lo hacen basándose en que en estudios "recientes", se ha dicho que en tumores hepáticos pequeños la radiofrecuencia es similar a la resección hepática en cuanto a resultados. Se concluyó después del estudio que la resección hepática fue mejor en expectativa de larga sobrevida (4.2 meses), aunque en casos especiales puede ser mejor la radiofrecuencia.

Este otro trabajo,¹³ se hace con la finalidad de averiguar si en pacientes que tienen un HCC avanzado, éste se puede "disminuir" mediante el uso de quemoembolización transarterial. Lo presentaron investigadores de la Universidad de Washington en San Luis Missouri. Con el fin de convertir a los pacientes en candidatos a trasplante hepático.

En el periodo de 1999 al 2006, 202 pacientes con HCC, fueron evaluados para trasplante hepático. En 76 de ellos (37.6) sólo se considerarían (estadios III y IV) si se podía disminuir su clasificación mediante el uso de TACE.

Se logró esto en 18/76 según los criterios de Milán y se trasplantaron. En sus conclusiones dicen que pacientes seleccionados con HCC, estadios III y IV pueden llegar a ser candidatos al trasplante ortotópico hepático, mediante el uso de TACE.

Los resultados postrasplante, son similares a los pacientes con HCC estadio II, desde el punto de vista de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

El último trabajo que no es HCC, pero que en ocasiones se puede confundir, es sobre cáncer de vesícula biliar y que puede ser de mucho interés para los cirujanos generales. Lo presentó Reid B. Adams.¹⁴ Es importante recordar, dice el autor, que encontramos un cáncer de la vesícula biliar en 1 al 2% de las colecistectomías por litiasis vesicular.

Cuando tenemos una vesícula "en porcelana" o xantogranulomatosa, el cáncer puede estar en 10 al 30 por ciento.

Cuando tenemos pólipos en la vesícula biliar, hasta en 40 al 80%, si éstos son de 1 a 2 cm. Aunque se deben de sospechar si ya son de 6 mm.

Cuando tenemos un Mirizzi, puede haber un cáncer hasta en 28 por ciento.

La población más frecuente para tener un cáncer de vesícula es: pacientes de 50 años o más. El dolor es constante, no esporádico y en general tienen un cálculo único y grande.

Los estudios que más ayudan al diagnóstico son: el ultrasonido, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y el ultrasonido endoscópico.

Cuando tenemos una vesícula tumoral difusamente engrosada, en sólo 28% tendremos un tumor localizado, en 46% un tumor diseminado y en 27%, metástasis a distancia. Cuando se sospecha un cáncer de vesícula, hacer cirugía abierta, no laparoscópica.

Se sugiere no operar a aquellos pacientes en los que ya se ve un cáncer avanzado, ictericos "sin obstrucción biliar" y sobre todo si ya hay metástasis.

Bibliografía

1. Armin Thelen, Arne Scholz, Peter Neuhars *et al.* VEGF-D Promoter tumor Growth and Lymphatic Spread in Hepatocellular Carcinoma. AGA Institute Topic Forum-DDN-San Diego CA. Mayo 2008.
2. Bdwige Morineaux, Anne-Marie Marion-Audibert *et al.* "Hepatocellular Carcinoma in a Non-Cirrhotic Liver: Presentation o a Medico-Surgical Series of 40 Cases". AGA Institute Topic Forum-DDW-San Diego CA. Mayo 2008.
3. A. Piscaglia, Thomas Shupe *et al.* "Bone Marrow-Derived liver Committed Stem Cell Give Rise to Combined Hepatocholangio-Carcinomas in Rats". AGA Institute Topic forum-DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
4. Robert N. Eppsteiner, Nocholar Csikesz *et al.* "High volume surgery and outcome afaer Liver Resection: Surgery or Center?" SSAT-DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
5. Ryan Mc Coll, Xiaoging You *et al.* "Increasing Regionalization of Hepatic Resection in Canada: 1995-2004" SSAT & DDW. San Diego CA. Mayo 2008.

6. Emily C, Bellavance, Michael Choti *et al.* "Surgical Management of Early HCC: Resection or Transplantation?" SSAT & DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
7. Andrea Ruzzenente, Frank Capra *et al.* "Is liver Resection Justified in Advanced HCC?" Results of an observational study in 64 patients. SSAT & DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
8. Hari Nathan, Michael Choti *et al.* "Prognostic factor Associated with Survival Following Hepatic Resection of Early-Stage HCC" SSAT & DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
9. Andrew A. Gumbs, Brice Gayet. "Two-hundred Consecutive Laparoscopic Liver Resections". SSAT & DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
10. Joseph F. Buell, Mark T. Thomas *et al.* "Experience with over 500 Minimally Invasive Hepatic Procedures". American Surgical Association-128 Annual Meeting-the Waldorf-Astoria-New York. Abril 2008.
11. Sathya Jaganmohan Suneal Agarwal *et al.* "Surgical Resection Versus Percutaneous Radiofrequency ablation in treatment of HCC: A Meta-Analysis". AGA Institute Topic Forum-DDW-San Diego CA. Mayo 2008.
12. Amanda Cooper, Mary Maluccio. "A Decision Analysis Model of Hepatectomy versus Radio Frequency Abation for HCC". SSAT & DDW, San Diego CA. Mayo 2008.
13. William C. Chapman, Jordan E. Stuart *et al.* "Outcomes of Adjuvant Transarterial Chemoembolization (TACE) To Down Stage HCC Prior to Liver Transplantation". American Surgical Association-128 Annual Meeting-The Waldorf-Astoria-New York. Abril 2008.
14. Reid B. Adams. "Preoperative Detection and Approach to the Suspicious Gallbladder" SSAT-AHPBA Joint Symposium: Current Approach to Carcinoma of the Gallbladder. DDW-San Diego CA. Mayo 2008.

Cirrosis hepática.

Actualidades en diagnóstico y tratamiento

Dr. David Kershenobich

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM). Departamento de Medicina Experimental. Facultad de Medicina (UNAM), México.

El diagnóstico de la cirrosis hepática tiene como concepto central la importancia de hacerlo en etapas tempranas que permitan el diseño y aplicación de intervenciones terapéuticas que resulten en una mayor sobrevivencia de estos pacientes. Esto ocurre por ejemplo, ante los avances que se han presentado en el conocimiento de las hepatitis crónicas por virus B y C. En la DDW 2008 Fasiha Kanwal y cols.,¹ presentaron un trabajo que identifica al virus de la hepatitis C como la causa más común de muerte por enfermedad hepática. El impacto de la cirrosis hepática como consecuencia de este padecimiento es de esperarse que aumente a medida que se incrementa la edad de la cohorte de los pacientes con cirrosis hepática. En el estudio que tuvo como referencia la base de datos de los enfermos de hepatitis C en los hospitales de veteranos de los Estados Unidos de América, se examinaron los cambios en la prevalencia y en el diagnóstico de nuevos casos de cirrosis y de cirrosis hepática descompensada en forma anual de 1996 al 2006. Los resultados obtenidos muestran que la cohorte de enfermos con hepatitis crónica por virus C aumentó de 23,303 en 1996 a 122,368 en 2006. La edad media promedio de estos pacientes aumentó de 46 años en 1996 a 53 años en 2006. En el 2006, 22,600 de los 122,368 pacientes con hepatitis C (18.5%) tenían cirrosis hepática. De 1996 al 2006 la prevalencia de cirrosis hepática y de cirrosis hepática descompensada se había doblado 1.5 y 2 veces más, respectivamente. En contraste, la proporción de nuevos casos de cirrosis hepática ha declinado desde 1997. El máximo de mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática se alcanzó en el año 2003-2004 y desde entonces ha adquirido una meseta.

Elemento prioritario en el diagnóstico de la cirrosis hepática es la biopsia de hígado que adquiere

mayor relevancia cuando se emplea para evaluar el impacto de distintas intervenciones terapéuticas. Mashal Jatoti y cols.,² reportaron un estudio que analiza la seguridad y éxito de la biopsia hepática y además se plantearon estudiar si existen diferencias cuando la biopsia la hace un hepatólogo o un radiólogo, señalando que en su institución los hepatólogos utilizan el ultrasonido para marcar el sitio de punción previo al procedimiento para seleccionar el sitio de acceso de la aguja de biopsia, mientras que los radiólogos llevan a cabo el procedimiento guiados por imagen de ultrasonido de tiempo real. Revisaron los expedientes clínicos de pacientes que se sometieron a trasplante hepático entre junio de 1999 y agosto de 2007 y evaluaron el número de eventos adversos posprocedimientos definidos como signos/síntomas que requirieron atención en el departamento de emergencia; o bien, admisión hospitalaria y el éxito del procedimiento en la obtención del tejido hepático. Se compararon estos parámetros entre hepatólogos y radiólogos. En total se llevaron a cabo 1273 biopsias hepáticas percutáneas en 327 recipientes de trasplante hepático. La edad media de los pacientes fue de 53.6 ± 9.4 años (rango 18-75), la mayoría fueron hombres (72.6%) y la etiología más frecuente fue infección por virus C (58.8%). Los radiólogos hicieron 702 (55.1%) de las biopsias y los hepatólogos 571 (44.9%). Se documentaron complicaciones serias en 1% sin que ocurriera ninguna muerte, en el caso de los hepatólogos estas complicaciones fueron del 1.4% mientras que en los radiólogos fue de 0.7% ($p = 0.2$). En 98.7% de los casos se tuvo éxito en la obtención de la biopsia hepática, siendo éste de 97.2% en los hepatólogos y de 99.9% en los radiólogos ($p = 0.0001$). La conclusión del estudio es que la biopsia hepática percutánea asistida o guiada por ultrasonido es segura y efectiva. No

encontraron diferencias significativas entre que la realice el hepatólogo o el radiólogo, aunque hay una pequeña, pero significativa diferencia en el éxito obtenido a favor de los radiólogos.

La mortalidad por sangrado de várices esofágicas ha ido disminuyendo en gran parte por los avances en el manejo de la hipertensión portal y el sangrado. En un estudio retrospectivo de una cohorte de todos los pacientes admitidos con el diagnóstico clínico definitivo de cirrosis hepática Suraj Naik y cols.,³ revisaron en dos etapas: enero 1983 a diciembre 1985 y de enero 2003 a diciembre 2005, las causas de mortalidad en estos pacientes encontrando que se admitieron 1208 pacientes del 2003 al 2005 y 640 pacientes de 1983 a 1985. En la cohorte de 2003 a 2005 murieron 241 pacientes (19.9%) y la causa más común de la muerte fue sepsis en 97 (8.0%), sangrado en 31 (2.6%) e insuficiencia hepática/síndrome hepatorenal 23 (1.9%). La mortalidad en la cohorte de 1983-1985 fue de 163 pacientes (25.4%), la causa más común de la muerte fue sangrado por várices esofágicas en 49 (7.6%), sepsis 43 (6.7%) e insuficiencia hepática/síndrome hepatorenal en 14 (2.2%). En total la mortalidad disminuyó en 21.7% ($p = 0.006$) y la muerte por várices esofágicas disminuyó 57% ($p < 0.0001$). Considerando todas las muertes, la mortalidad por sepsis aumentó en 50% comparando la etapa actual con la pasada ($p < 0.05$), la sepsis causó 3 veces más muertes que el sangrado por várices en la época actual o reciente. Los autores concluyen que en general la mortalidad de la cirrosis hepática ha disminuido probablemente relacionado a una mayor eficiencia en el tratamiento de las várices esofágicas; sin embargo, la sepsis se está convirtiendo en un problema mayor.

A este respecto se presentó uno que utilizó datos de la base de Cochrane de Pub Med y otras fuentes institucionales llevado a cabo por Sammy Saab y cols.⁴ El análisis final incluyó sólo estudios controlados que evaluarán la utilidad de la administración profiláctica de antibióticos por vía oral en pacientes cirróticos *vs.* no intervención. Se identificaron 8 estudios controlados que comprendieron un total de 324 pacientes que recibieron antibióticos profilácticos *vs.* 323 pacientes que recibieron placebo o ningún tratamiento. La terapia profiláctica disminuyó la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea (OR 0.61, IC 95% .12, 0.89 $p = 0.04$). La mortalidad global (OR 0.55, IC 95% 0.37, 0.82 Y; $p = 0.0003$) también disminuyó en el

grupo de profilaxis. Estos beneficios fueron significativos tanto a los 3 como a los 12 meses. Los autores concluyen con base a estos datos, que los pacientes con cirrosis hepática y ascitis secundaria, deben recibir en forma profiláctica antibióticos.

Se presentaron en la DDW varios trabajos sobre la utilidad de la elastografía (Fibroscan) para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática, sin embargo, uno de los trabajos más novedosos empleando esta técnica fue el trabajo de la Dra. Liana Gheorghe y cols.,⁵ quienes hacen énfasis en que en un paciente cirrótico los nódulos pequeños (< 3 cm) representan un reto diagnóstico muy grande para el diagnóstico no invasivo de carcinoma hepatocelular, los autores utilizaron la sonoelastografía de tiempo real en 19 pacientes cirróticos con nódulos cuyo tamaño varió entre 1 y 3 cm usando un método calorimétrico semicuantitativo en escala de colores rojo, azul y verde comparando la elasticidad de los nódulos con la del resto del parénquima cirrótico. El diagnóstico final de hepatocarcinoma se hizo mediante biopsia hepática o espécimen quirúrgico durante un periodo de seguimiento de 6 meses. En total se analizaron 213 imágenes de sonoelastografía de 19 pacientes (12 hombres y 7 mujeres) a los que se les había practicado ultrasonido abdominal. La edad media fue de 58 ± 12.9 años y 73.5% de los pacientes tenían cirrosis hepática *Child A*, 10.5% clase B y 16% clase C. El diagnóstico histológico reveló un carcinoma moderadamente diferenciado en 8 pacientes y bien diferenciado en 2 pacientes. El valor predictivo positivo de la elastografía fue de 89%, el valor predictivo negativo de 89.7%, sensibilidad de 91% y especificidad de 86%, la certeza diagnóstica global fue de 82.3%. Los autores concluyen que la elastografía de tiempo real es un método promisorio no invasivo de tamizaje que puede permitir la diferenciación entre nódulos carcinomatosos y macronódulos de regeneración en pacientes cirróticos clase A de *Child*.

En la sesión plenaria presidencial del Instituto de la AGA, Anil K Rustgi⁶ se refirió a los 10 trabajos publicados en el año y considerados como los más trascendentes para la Gastroenterología en el último año, el tercero de ellos correspondió a un trabajo de Sato Y *et al.*,⁷ relativo a la resolución de la cirrosis hepática usando liposomas asociados a vitamina A como instrumento para entregar a las células estelares hepáticas un RNA de interferencia

en contra de una chaperona colágeno específica denominada gp46 que es la homóloga en la rata de la proteína de choque térmico 47. Esta metodología se aprovecha del papel particularmente importante que tienen estas células tanto en el proceso de fibrogénesis como de su capacidad de captación y almacenamiento de vitamina A. Después de la administración de 5 tratamientos con este tipo de lisosomas se resolvió por completo la fibrosis hepática en animales a los que se les había producido cirrosis hepática mediante la administración de dimetil-nitrosamina o mediante ligadura de conductos biliares.

Bibliografía

1. Fasiha Kanwal, Jennifer R. Kramer, Steven M. Asch, Thomas P. Giordano, Angelique Zeringue, Hashem B. El-Serag. Burden of Cirrhosis in a National Sample of Patients with Chronic Hepatitis C. Abstract T1016, DDW 2008.
2. Mashal Jatoi, Ayodele T. Elizabeth J. Carey, David D. Douglas. Safety and Success of Percutaneous Liver Biopsy Between Hepatologists and Radiologists Abstract M1884, DDW 2008.
3. Suraj Naik, Bhargava N, Gannavarau, Hariya Maddur, Don C. Rockey. Emergence sepsis as the leading cause of mortality in cirrhotics Abstract 11, DDW 2008.
4. Sammy Saab, Jose C. Hernandez, Amada C. Chi, Myron J. Tong. Spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis improves morbidity and mortality: A meta-analysis Abstract 10, DDW 2008.
5. Liana Gheorghe, Speranta Jacob, Razvan Jacob, Gabriel Becheanu, Mona Dumbrava, Cristian Gheorghe, Julia L. Simionov, Ioana Lupescu, Irinel Popescu. Real-time elastography—a pilot study for non-invasive detection of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Abstract T 1947, DDW 2008.
6. Anil K. Rustgi. Gastroenterology The year in review AGA Institute Presidential Plenary Session 2008.
7. Sato Y, Murase K, Kato J, Kobune M, Sato T, Kawano Y, Takimoto R, Takada K, Miyanishi K, Matsunaga T, Takayama T, Niitsu Y. Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. *Nature Biotechnology* 2008; 26:431.

Ascitis

Dr. Aldo Torre Delgadillo

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

Introducción

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis;¹ se asocia con una supervivencia de 50% a 3 años.² Varios estudios indican que los parámetros que estiman la hemodinámica sistémica (presión arterial media, actividad renina plasmática) y la función renal (excreción urinaria de sodio, creatinina plasmática, concentración plasmática de sodio), predicen mejor el pronóstico que aquellos que estiman la función hepática.^{3,4} Dentro de los trastornos de función renal, el que aparece más precozmente es la retención de sodio, el cual juega un papel fundamental en la fisiopatología de la ascitis. La hiponatremia dilucional (concentración plasmática de sodio inferior a 130 mEq/l), aparece más tardíamente en el curso evolutivo de la cirrosis con ascitis. Finalmente, cuando la enfermedad hepática está muy avanzada, los pacientes desarrollan síndrome hepatorenal.

La siguiente revisión tiene por objeto recopilar los avances en fisiopatología, pronóstico y opciones terapéuticas de los pacientes con ascitis de los trabajos presentados en los Congresos Americano y Europeo de Hígado, así como la Semana Americana de Gastroenterología.

Fisiopatología

Numerosos avances se han presentado en la fisiopatología de la ascitis en los últimos años. Entre dichas líneas de investigación los endocannabinoides contribuyen a la patogénesis de las anomalías hemodinámicas en la cirrosis, entre ellas la retención de sodio y subsecuente formación de ascitis. Domenicalli y cols.,⁵ buscaron determinar si el antagonista del receptor CB-1 de endocannabinoides (Rimonabant) previene la retención de sodio y formación de ascitis en ratas cirróticas.

Inicialmente se indujo la formación de ascitis en un grupo de ratas, y posterior a esto fueron asignadas a Rimonabant 3mg/kg/día, 10 mg/kg/día o placebo por 2 semanas, midiendo excreción urinaria de sodio y balance de sodio, así como diuresis. Al final del estudio se evaluó hemodinámica sistémica, medición de ascitis y fibrosis hepática. El grupo de Rimonabant mostró una reducción importante en la formación de ascitis, mejorando durante la semana uno el balance de sodio, y siendo aún mayor dicha mejoría en la semana 2. Ambos grupos tratados mostraron bajo gasto cardiaco, con PAM y resistencias vasculares periféricas altas. Por último la fibrosis hepática se redujo cerca de 30% en el grupo tratado con Rimonabant a dosis de 10mg/kg/día. Ante tales hallazgos los autores concluyen que el Rimonabant mejora el balance de sodio y retrasa la descompensación hemodinámica en ratas cirróticas preascíticas, sin poder excluir del todo los efectos antifibróticos del medicamento.

Por otro lado, Trebicka y cols.,⁶ evaluaron el bloqueo del receptor de urotensina II y la disminución subsecuente en el gradiente de presión portal. Es bien conocido que la urotensina II es un vasodilatador de los vasos mesentéricos y se encuentra incrementado en la cirrosis hepática, siendo el objetivo principal de dicho estudio el evaluar el antagonismo de dicho receptor con palosuran, por lo que en un modelo animal se indujo cirrosis a través de ligadura del conducto biliar, a lo que posteriormente se administró palosuran a razón de 30 mg/kg por 3 días. Los resultados obtenidos mostraron que el palosuran causa vasoconstricción esplácnica a través de un incremento en la actividad de la RhoA/Rho cinasa, y disminución subsecuente en la actividad del ON/proteincinasa G a nivel de las arterias mesentéricas, lo que secundariamente condiciona una disminución en el

flujo venoso portal y presión portal, lo cual puede representar una opción terapéutica en cirrosis e hipertensión portal.

Recientemente, también se ha establecido el papel del sistema acuareético en la formación de la ascitis, conociendo al momento que conforme avanza la enfermedad hay una disminución progresiva en la excreción de agua libre e incremento no osmótico de vasopresina. Ante este evento Krag *et al.*,⁷ evaluaron la expresión de acuaporina 2 en pacientes con ascitis refractaria. Incluyeron 12 pacientes en estadio Child B y 11 con estadio Child C (8 de los cuales tenían ascitis refractaria), y encontraron que después de la carga de terlipresina se indujo un incremento en la excreción de acuaporina 2, con una disminución en la depuración de agua libre y excreción fraccionada distal de agua, lo cual refleja una activación del sistema antidiurético, siendo el efecto más marcado en los estadios A y B de Child.

Tratamiento de la ascitis

En los últimos años el tratamiento diurético y nutricional siguen siendo la base en el manejo de la ascitis, pero con el conocimiento de la historia natural de la enfermedad desde la formación de ascitis hasta el síndrome hepatorenal (SHR) como evento terminal, las opciones de tratamiento han ido creciendo.

Uno de los medicamentos con importantes efectos es la terlipresina, nuevamente Krag y cols.,⁸ evaluaron su efecto sobre la función renal y la inducción de natriuresis en pacientes con cirrosis y ascitis. Evaluaron 23 pacientes cirróticos, 8 de los cuales tenían ascitis refractaria con medición de filtración glomerular (FG), depuración de sodio, concentración de sodio urinario antes y después de la administración de 2 mg de terlipresina. En el grupo de no ascitis refractaria la terlipresina produjo un aumento en la FG de 68.8 a 91.6 mL/min, la excreción urinaria de sodio de 66 a 87, y la depuración de litio de 17.3 a 21.5 mL/min. En el grupo de ascitis refractaria de igual manera la FG aumentó de 31 a 41 mL/min, con incremento del sodio en orina de 12 a 72 mEq, siendo evidente en ambos grupos la disminución de la norepinefrina y renina plasmática, con incremento en el péptido auricular natriurético. Ante esto los autores concluyen que la terlipresina mejora la función renal e induce natriuresis en pacientes cirróticos con ascitis y sin SHR.

Los demás estudios han sido orientados al tratamiento de la ascitis refractaria y SHR. En referencia a la ascitis refractaria los tratamientos actuales se limitan a paracentesis evacuadora y/o aplicación de cortocircuitos intrahepáticos transyugulares.

Singh y cols.,⁹ evaluaron el efecto del uso de midodrine *vs.* albúmina en la prevención de la disfunción circulatoria posparacentesis. Cuarenta pacientes con cirrosis y ascitis a tensión fueron sometidos a paracentesis evacuadora y aleatorizados al uso de midodrine o albúmina. El volumen arterial efectivo y la actividad de renina plasmática se realizaron basal y al sexto día de la paracentesis. El volumen arterial efectivo no fue diferente tanto en el grupo de albúmina como el de midodrine (43.1 *vs.* 44.4, respectivamente), mostrando ambos grupos un incremento en el volumen urinario y en la excreción urinaria de sodio posterior a la paracentesis. Se concluye que la midodrine es igual de efectiva que la albúmina en prevenir la disfunción circulatoria posparacentesis, pero con la gran ventaja de tener un costo inferior a la albúmina.

Alessandria,¹⁰ por su parte, investigó el papel de dosis bajas de albúmina (4 g/L de ascitis evacuada), *versus* 8 g/L en paracentesis superiores a 5 litros. Se midieron niveles de renina siendo de 9.1 ng/mL/h en el grupo de 4 gramos de albúmina *vs.* 7.6 en el grupo de 8 g, con disfunción circulatoria en 13 y 15% respectivamente, sin encontrar diferencias en la presencia de insuficiencia renal e hiponatremia posterior, a lo que se concluye que bajas dosis de albúmina son tan efectivas como la dosis convencional en la prevención de la disfunción posparacentesis y disfunción renal secundaria.

Los cortocircuitos transyugulares intrahepáticos (TIPS) poco a poco han ganado un lugar primario en el tratamiento de la ascitis refractaria, inicialmente su debilidad frente a la paracentesis es el desarrollo de encefalopatía, situación que se ha intentado revertir con los TIPS cubiertos. Con estos datos Pérez Gutiérrez y su grupo,¹¹ evaluaron la efectividad de TIPS cubiertos con politetrafluoroetileno *vs.* TIPS normales en la supervivencia a largo plazo en pacientes con ascitis refractaria. Se compararon prospectivamente de 1992 a 2006 un total de 222 pacientes, de los cuales 96 tenían TIPS cubierto *vs.* 126 con TIPS normal. La disfunción del TIPS a un año ocurrió en 49% del TIPS no cubierto *vs.* 19%, con encefalopatía en 19% *vs.* 49%, con una supervivencia libre de trasplante a un año

en el 80% de los casos con TIPS cubierto vs. 63%, con un efecto mayor en el grupo con MELD inferior a 16.

Por último en referencia al tratamiento del síndrome hepatorenal Gulberg,¹² evaluó la efectividad de terlipresina en infusión en 32 pacientes con SHR, definiendo respuesta parcial cuando la creatinina disminuyó 30% con respecto a la de inicio al tratamiento, y respuesta completa cuando la creatinina disminuyó a menos de 1.5 mg/dL. Se encontró respuesta en 72% de los casos, con completa en 41%, con supervivencia a un mes de 87% vs. 55% con respecto a los no respondedores. La depuración de creatinina mejoró de 14 a 39 mL/min, con descenso en la creatinina de 3.1 a 1.4 mg/dL. Con lo anterior se concluye que la terlipresina en infusión muestra resultados favorables en el tratamiento del SHR, quedando pendiente el realizar estudio comparativo con el tratamiento actual consistente en bolos.

Sanyal, por su parte, trató de identificar factores pronóstico de respuesta al tratamiento para síndrome hepatorenal tipo 1, incluyendo en su estudio 112 pacientes, e incluyó variables diversas en el univariado. Los resultados mostraron que la creatinina basal, el score MELD, y el tratamiento con terlipresina fueron predictores con significancia estadística de revertir el SHR. Se observó que por cada incremento en 1 mg/dL de la creatinina, o incremento en un punto del score MELD se relacionó con una disminución de 39 y 5.5% de revertir el SHR, lo que sugiere el identificar tempranamente a los pacientes e iniciar el tratamiento de terlipresina con albúmina para obtener mayores porcentajes de remisión en la función renal.¹³

Ruiz del Árbol evaluó disfunción diastólica y sistólica en los pacientes con SHR tipo 2. Cuarenta pacientes con cirrosis e hipertensión portal sin enfermedad cardíaca fueron estudiados. Catorce tenían preascitis (Pre-A), 30 ascitis (A), y 10 SHR tipo 2 con creatininas entre 1.5 y 2 g/dL. La

presión arterial media y el gasto cardíaco fueron menores y los sistemas neurohumorales mayores en los pacientes con SHR, comparado con los otros pacientes cirróticos. Los pacientes con ascitis tenían mayor crecimiento auricular, volúmenes telediastólicos, y masa ventricular izquierda. Sin embargo, en los pacientes con SHR la fracción de eyección fue significativamente menor que en los cirróticos sin SHR (65% vs. 80%), teniendo los pacientes con SHR niveles superiores de péptido natriurético cerebral 127 vs. 65 y 16 en pacientes A y Pre-A, estableciendo que los pacientes con SHR tipo 2 se asocian con disfunción ventricular sistólica y diastólica leve, situación que parece progresar en paralelo a la severidad de la enfermedad hepática y disfunción ventricular izquierda.¹⁴

Bibliografía

- Gines P, Quintero E, Arroyo V *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- Arroyo V, Gines P, Planas R *et al.* Management of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1986;6:353-369.
- Llach J, Gines P, Arroyo V *et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.
- Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P *et al.* A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
- M. Domenicali, P. Caraceni, A.M Pertosa *et al.* Effect of cannabinoid CB-1 receptor antagonism on ascitic decompensation of rats with preascitic cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S38.
- Trebicka J, Eckhardt A, Henneberg M *et al.* Urotensin II receptor antagonist palosuran lowers portal pressure by activation of mesenteric RhoA/Rho kinase signalling in liver cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):607A.
- Krag A, Moller S, Pedersen EB *et al.* Evidence of a vasopressin independent AQP2 expression and water retention in refractory ascites. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S39.
- Krag a, Moller S, Henriksen JH *et al.* Terlipressin improves renal function and induces natriuresis in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):566A.
- Singh V, Dheerendra PC, Singh B *et al.* Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis induced circulatory dysfunction in cirrhotics. A randomized study. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):563A.
- Alessandria C, Forgia S, Morgando A *et al.* Low vs. Standard albumin dosages in the prevention of paracentesis induced circulatory dysfunction: A preliminary analysis. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S109.
- Perez Gutierrez NA, Evrard S, Maleux G *et al.* Covered stent TIPS offers a better survival for cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):593 A.
- Gulberg V, Huber E, Gerbes A *et al.* Continuous terlipressin infusion improves renal function in patients with hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):865A.
- Sanyal AJ, Boyer T, Teuber P *et al.* Prognostic factors for hepatorenal syndrome reversal in patients with type 1 HRS enrolled in randomized double blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):564 A.
- Ruiz del Árbol L, García Aguilera X, Teruel C *et al.* Hepatorenal syndrome type 2 is associated with diastolic and mild left ventricular systolic dysfunction. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S101.

Encefalopatía hepática

Dr. Francisco López Fuerte
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D. F.

La encefalopatía hepática (EH) es la manifestación neuropsiquiátrica de la hepatopatía crónica. Este padecimiento incorpora un espectro de manifestaciones que van desde alteraciones mínimas de la función neuropsicológica, hasta la confusión y el coma. La EH se caracteriza histopatológicamente por la presencia de edema cerebral. La célula que está principalmente involucrada es el astrocito, pero estudios recientes indican que otras células como las endoteliales, las neuronas y la microglia pueden estar involucradas en la fisiopatología:

- 1) *Las anomalías sueño-vigilia, no correlacionan con el desempeño neuropsiquiátrico en pacientes con cirrosis hepática.*¹ La inversión del ciclo sueño-vigilia es una manifestación de encefalopatía hepática franca. El objetivo del presente trabajo fue el determinar la relación entre las alteraciones sueño-vigilia, y la presencia y grado de EH en pacientes con cirrosis hepática. Se estudiaron 93 pacientes con cirrosis hepática confirmada por biopsia, 56 hombres la mayoría con *Child A*, 62 con una edad media de 57 años, todos ellos con parámetros clínicos, psicométricos o de electroencefalograma (EEG) de alteración neuropsiquiátrica o EH, a quienes se les evaluaron los patrones de sueño-vigilia. Para ello, se utilizaron entrevistas estructuradas para la evaluación subjetiva del sueño (ESS) y una serie de cuestionarios validados para valorar la preferencia diurna (Horne & Östberg 1976), la calidad del sueño nocturno (Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (ICSP) 1989) y la frecuencia de sueño diurno (Escala Epworth de Sueño (EES)). También se estudiaron 26 sujetos sanos (16 hombres)

como controles. Los resultados se cotejaron mediante la prueba de ANOVA y la X^2 de Pearson. Los pacientes con cirrosis hepática tuvieron un sueño de menor calidad que los sujetos sanos tanto subjetiva (ESS: 1.87 vs. 1.35 $p = 0.004$) como objetivamente (ICSP: 8.39 vs. 4.22 $p = 0.0001$), además de tener mayor somnolencia durante el día (EES: 7.2 vs. 4.9 $p = 0.069$); despertaban con mayor frecuencia y tuvieron un mayor tiempo para poder conciliar el sueño. No hubo ninguna relación significativa entre la presencia y el grado de EH y los índices de sueño-vigilia, al igual que entre el grado de insuficiencia hepática y las variables estudiadas y la única diferencia fue que los pacientes con cirrosis descompensada tuvieron más somnolencia durante el día ($p = 0.03$). Estos resultados confirman la gran prevalencia y gravedad de los trastornos sueño-vigilia en los pacientes con cirrosis, los cuales son independientes de la presencia y el grado de la EH, por lo que es cuestionable incluir los parámetros del sueño en las escalas para el diagnóstico y graduación de la EH.

- 2) *Relación entre la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis hepática.*² La variabilidad en la frecuencia cardíaca (VFC) es una medida de la fluctuación fisiológica del ciclo cardíaco en el tiempo la disminución de dicha VFC; se ha documentado en una gama de trastornos clínicos asociados con un aumento en la producción de citocinas inflamatorias y trastornos neuropsiquiátricos. La VFC está disminuida en pacientes con cirrosis, pero

su relación con las alteraciones en el desempeño neuropsiquiátrico aún no se ha explorado. El propósito de este estudio fue determinar la relación entre VFC, EH y citoquinas inflamatorias en pacientes con cirrosis. Se estudiaron 75 pacientes, la mayoría hombres (51) con una edad promedio de 55 ± 9 años; 43 de ellos con *Child A*, con cirrosis comprobada mediante biopsia. Con alteración neuropsiquiátrica en 37, EH en 30 y EH de cambios mínimos en 8; la VFC fue valorada mediante métodos lineares y métodos no lineares incluyendo el intervalo R-R en un electrocardiograma de 5 minutos. Los datos de referencia se obtuvieron de 8 voluntarios sanos. En 22 pacientes se midieron citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , IL6, IL10 e IL12). Las diferencias se compararon mediante la prueba de ANOVA y la correlación de Spearman. La VFC estuvo disminuida significativamente en los pacientes con cirrosis ($p < 0.01$, esta disminución fue paralela al grado de alteración neuropsiquiátrica ($p < 0.001$) independientemente del grado de insuficiencia hepática. Los niveles plasmáticos de IL6 correlacionaron significativamente tanto con la VFC como con el desempeño neuropsiquiátrico, por lo que estos cambios observados en pacientes con cirrosis están vinculados probablemente mediante un mecanismo patogénico mediado por citoquinas inflamatorias. Estos datos apoyan la hipótesis de que la inflamación sistémica juega un papel importante en la génesis de la EH.

- 3) *Sobrevida de la encefalopatía hepática; Relevancia de la etiología y las complicaciones iniciales de la cirrosis:*³ A pesar de numerosos estudios sobre la historia natural y los factores pronóstico de la cirrosis, existen pocos informes sobre la epidemiología y los factores pronóstico enfocados hacia la EH, así como la relación entre la sobrevida cuando ésta se presenta y ciertos factores tales como las complicaciones iniciales y la etiología de la cirrosis, así como su graduación con parámetros como los del MELD. Así se estudiaron 223 pacientes consecutivos con cirrosis hepática con su primer
- 4) *Estudio prospectivo piloto de la infusión IV de L-Ornitina, L-Aspartato (LOLA) vs. placebo en el control postural de pacientes con cirrosis:*⁴ La EH es una complicación de la enfermedad hepática terminal provocada por una remoción inadecuada de productos tóxicos como el amonio. Se han introducido varios tratamientos para ella a través de los años, pero sólo LOLA ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados al azar. Cuarenta pacientes cirróticos con un *Child B/C*, 20/20; 27/13, alcohólicos, no alcohólicos fueron aleatorizados para recibir LOLA 20 gramos o placebo en 500 mL de

episodio de EH en 4 centros médicos de Corea de enero del 2001 a diciembre del 2003. La complicación inicial de la cirrosis en cada caso fue ascitis, hemorragia por várices, EH y hematoma. La sobrevida después del primer episodio de EH se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier, también se compararon datos como la etiología de la cirrosis, exámenes de laboratorio, complicación inicial de la cirrosis, puntuación de *Child-Pugh* (C-P) y puntuación de MELD utilizando la regresión de Cox. La principal causa de cirrosis fue viral (61%), por virus de la hepatitis B (VHB) y 11% por virus de la hepatitis C (VHC). El intervalo promedio entre la complicación inicial y el primer episodio de EH fue de 9 ± 1.9 meses, siendo el más largo cuando la complicación inicial fue hemorragia variceal. La sobrevida promedio después del primer episodio de EH fue de 86 ± 29 meses (37 ± 9 cuando se incluyeron los casos de hepatoma). La sobrevida a un año fue de 71% y a 3 de 56%. La etiología, la puntuación de C-P y de MELD fueron significativos independientemente cada uno para la sobrevida. La EH asociada con VHB tuvo un menor riesgo de muerte comparado con otras causas de cirrosis. En conclusión, parece ser que la sobrevida media (86 meses) después del primer episodio de EH en áreas endémicas de VHB es mayor que la informada en áreas no endémicas. La etiología de la cirrosis, la clasificación C-P y MELD son los factores pronóstico más importantes en los pacientes con el primer episodio de EH.

glucosado al 5%, 2 veces al día por 8 días; los pacientes recibieron una dieta hospitalaria durante ese periodo. La severidad de la EH fue evaluada mediante pruebas psicométricas y la frecuencia crítica de parpadeo (*critical flicker frequency* (CFF). Además se realizó posturografía (puntuación de equilibrio (PE) para valorar el control postural). Todas las pruebas se hicieron antes y al final del tratamiento, y se valoraron por la prueba de Wilcoxon. Ambos grupos fueron comparables respecto a las variables basales. Posturografía: 71 ± 12 (L) vs. 73 ± 8 (P). Hubo mejoría después del tratamiento en el grupo tratado con LOLA: 5.3 vs. 3.9, pero sin diferencia significativa. Las pruebas psicométricas también mejoraron en el grupo tratado con LOLA: 1.9 vs. 1.3, pero la diferencia fue insignificante. La CFF permaneció sin cambios durante el tratamiento en ambos grupos. En pacientes con EH mínima LOLA mejoró el control posturográfico y las pruebas psicométricas aunque sin una diferencia significativa por lo que seguramente es necesario una mayor cohorte de pacientes para demostrar dicha diferencia.

- 5) *La hidroxizina mejora el insomnio en pacientes cirróticos con EH grado I:*⁵ La falta de sueño es un fenómeno que frecuentemente ocurre en los pacientes cirróticos con encefalopatía leve. El sistema histaminérgico central está involucrado en el control del despertar y en el ritmo circadiano. En estos pacientes la neurotransmisión por histamina está alterada y esto modifica el ritmo circadiano. Un aumento de los receptores H1 en el cerebro podría contribuir a los síntomas característicos de la EH, y por lo tanto, puede ser el blanco para el tratamiento con antagonistas selectivos de los receptores H1. Se estudiaron los efectos de la hidroxizina

(bloqueador H1 de la histamina) en las alteraciones de pacientes cirróticos internados con encefalopatía leve mediante un trabajo prospectivo aleatorizado. Se incluyeron 24 pacientes consecutivos en 12 meses con EH, con una edad media de 67 años y una calificación de C-P promedio de 9 (7-15). Se excluyeron aquellos pacientes con TIPS u operados por hipertensión portal al igual que los que consumían benzodiazepinas o con deprivación alcohólica. Al azar la mitad de ellos recibió hidroxizina 25 mg a las 23 horas o placebo durante una semana. El sueño fue calificado subjetivamente mediante la Escala Epworth de Sueño (EES). En los pacientes tratados con hidroxizina hubo una mejoría en la EES en 66.6% de los pacientes, mientras que en los que recibieron placebo, ninguno mejoró ($p < 0.05$). Hubo deterioro en la encefalopatía en 2 casos del grupo tratado y en uno del grupo control que no fue diferente estadísticamente y que remitió con tratamiento convencional y la suspensión de la hidroxizina. Los autores concluyen que el uso de hidroxizina 25 mg a las 23 horas, mejoró el sueño en pacientes con cirrosis y encefalopatía leve, sin conllevar un riesgo mayor de deterioro en el estado de alerta.

Bibliografía

1. Montagnese S, Middleton B, Skene DJ *et al.* Sleep-Wake abnormalities do not correlate with Neuropsychiatric Performance in patients with cirrhosis *Hepatology* 2007;46(S1):562-63A. AASLD (American Association for the study of the liver) The Liver meeting (R: 734).
2. Mani AR, Montagnese S, Jackson C *et al.* The relationship between decreased heart rate variability and Hepatic Encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(S1):589A. AASLD (American Association for the study of the liver) The Liver meeting (R: 791).
3. Kim CW, Choi JY, Tak WY *et al.* Survivals of Hepatic encephalopathy: relevance to etiology and initial complication of Cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(S1):597A. AASLD (American Association for the study of the liver) The Liver meeting (R: 810).
4. Schmid M, König F, Ferenci P *et al.* Prospective randomized pilot trial of IV: L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) vs. Placebo on Postural Control in Patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48(S2):S123. EASL (European Association for the study of the liver) The Annual meeting of the EASL (R: 310).
5. Soto S, castro E, Ulla JL *et al.* Hydroxyzine improved insomnia in cirrhotic inpatients with grade I encephalopathy. *J Hepatol* 2008;48(S2):S124. EASL (European Association for the study of the liver) The Annual meeting of the EASL (R: 313).