

## Pancreatitis aguda y crónica

Entidad clínica caracterizada por dolor abdominal persistente o recurrente, que puede acompañarse de insuficiencia pancreática exocrina y/o endocrina. Desde el punto de vista anatomopatológico hay destrucción irreversible del parénquima pancreático que se expresa por pérdida acinar, reducción del tejido glandular, fibrosis proliferativa, calcificación y estenosis ductal, todo lo cual obedece a diversas causas.

### Factores de riesgo

- **Consumo excesivo de alcohol.** Las investigaciones muestran que los consumidores de alcohol en exceso (personas que consumen de cuatro a cinco bebidas al día) tienen un mayor riesgo de pancreatitis.
- **Tabaquismo.** Los fumadores son en promedio tres veces más propensos a desarrollar pancreatitis crónica, en comparación con los no fumadores. La buena noticia es que dejar de fumar reduce tu riesgo a la mitad.
- **Obesidad.** Es más probable que te dé pancreatitis si eres obeso.
- **Antecedentes familiares de pancreatitis.** El papel de la genética se está reconociendo cada vez más en la pancreatitis crónica. Si hay miembros de tu familia con la afección, tus probabilidades aumentan, especialmente cuando esto se combina con otros factores de riesgo.

### Fisiopatología

#### Pancreatitis aguda

El calcio es un ion cuya concentración es robustamente regulada en las células pancreáticas. La generación de señales citosólicas es un fenómeno con múltiples y complejos eventos que regulan los niveles de calcio libre intracelular. En estado de reposo, las células acinares presentan oscilaciones lentas en los niveles de calcio. En condiciones fisiológicas, la estimulación máxima de estas células por sustancias como la acetilcolina o la colecistocinina, se asocia con aumento en la frecuencia de estas oscilaciones, sin cambios significativos en su amplitud; este aumento de frecuencia desencadena activación de kinasas calcio dependientes como la calmodulina, y llevan a activación de fenómenos exocíticos. En contraste, concentraciones supramáximas de secretagogos se asocian con espigas de calcio de mayor amplitud, las cuales bloquean subsecuentes oscilaciones en el nivel intracelular de calcio e inhiben la secreción de vesículas por distintos mecanismos.

Con propósitos académicos se distinguen 4 fases de la fisiopatología de la pancreatitis aguda:

*Fase intracelular:* debido al aumento desregulado en calcio citosólico por factores tóxicos y estrés celular. Ocurre además lesión del retículo endoplásmico y se ha observado aclaramiento anormal del calcio y disfunción mitocondrial, por lesión del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. Todo esto lleva a secreción ductal y acinar anormal, activación intracelular de zimógenos, ruptura de organelas y necrosis.

*Fase intra-acinar:* la activación de zimógenos por la catepsina B de forma sostenida desencadena estrés oxidativo el cual junto con la lesión mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, favorece mecanismos de necrosis, apoptosis y autofagia. La lesión acinar se asocia con liberación de DAMPs, activación del inflamosoma9 y activación del NFκB, y una respuesta celular inflamatoria a nivel local que perpetúa la lesión inicial.

*Fase pancreática:* la lesión acinar favorece liberación de citoquinas y quimioquinas, desencadenando infiltración pancreática por leucocitos generando un sistema local con retrocontrol positivo, lo que perpetúa la lesión y favorece el desarrollo de complicaciones sistémicas.

*Fase sistémica y síndrome de disfunción orgánica múltiple:* la extensión de la respuesta inflamatoria pancreática lleva a anormalidades en la microcirculación peripancreática, trastornos de coagulación, aumento de endotelina, activación plaquetaria, aumento de IL-1β, IL-6, IL-17, IL-22 y factor de necrosis tumoral α, los cuales causan aumento de permeabilidad de la barrera intestinal con translocación bacteriana, además de un desbalance en el microbioma habitual.

## **Pancreatitis crónica**

Su mecanismo patogénico básico lo constituye la pérdida de parénquima pancreático. En este sentido, como se ha comentado, el desarrollo de la enfermedad se asocia a la diferenciación de las células acinares en células ductales y a la pérdida del tejido exocrino. Por otra parte, es conocida la evolución hacia fibrosis del parénquima pancreático en sustitución del parénquima funcional, y la atrofia glandular en estadios avanzados de la enfermedad. La cantidad de enzimas segregada por el tejido acinar sano es aproximadamente 10 veces superior a la cantidad necesaria para asegurar una digestión normal. Por tanto, esta gran capacidad funcional del páncreas exocrino hace que la función digestiva se mantenga hasta que se ha perdido al menos el 90% de la secreción de enzimas. El momento en el que la secreción pancreática no es suficiente para mantener una función digestiva normal es el que define la insuficiencia pancreática exocrina. Estadios previos definen una hipofunción pancreática exocrina, que puede detectarse por distintos métodos de exploración funcional del páncreas y cuyo grado es variable, desde una hipofunción leve inicial a una moderada y, finalmente, a una grave. Como concepto, *hipofunción pancreática grave* e *insuficiencia pancreática exocrina* son términos sinónimos. La evolución de la función pancreática exocrina depende de la etiología de la pancreatitis crónica. En este sentido, y como término medio, los pacientes con pancreatitis

crónica alcohólica desarrollan insuficiencia pancreática exocrina tras unos 13 años desde el inicio de la enfermedad, mientras que este período es más prolongado (de 17 a 28 años) en los que presentan pancreatitis crónica idiopática. Hasta ese momento, la demostración de una hipofunción pancreática puede ser de utilidad diagnóstica pero carece de implicaciones terapéuticas.

–A medida que la función pancreática exocrina se va deteriorando con la evolución de la pancreatitis crónica, la secreción de lipasa disminuye de forma más temprana y marcada que la del resto de enzimas.

–La lipasa se inactiva a lo largo del tránsito intestinal debido a la acción de las proteasas pancreáticas; esta inactivación se produce en tramos más proximales que la degradación de la amilasa o las propias proteasas .

–La lipasa es más sensible a pH ácidos que otras enzimas pancreáticas; con un pH < 4 se produce la inactivación irreversible de la enzima.

–La reducida secreción pancreática de bicarbonato en pancreatitis crónica hace que el pH duodenal de estos pacientes sea ácido; de esta forma se produce tanto la inactivación de la lipasa secretada como la precipitación de las sales biliares, lo cual afecta gravemente a la digestión

–La pérdida de capacidad del páncreas para digerir pro-teínas y carbohidratos es más fácilmente compensada por mecanismos extrapancreáticos (amilasa salival, proteasas y peptidasas intestinales) que la pérdida de secreción de lipasa, que es pobremente compensada por la secreción de lipasa lingual o gástrica .

La consecuencia de la suma de todos estos factores es que la mala digestión grasa es la principal manifestación y el principal problema clínico en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. Este hecho es clave tanto para la aplicación de pruebas funcionales

para el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina como para su enfoque terapéutico.

## Cuadro clínico

### Aguda

Por lo general la pancreatitis aguda se inicia de manera súbita, con dolor violento y colapso grave, simulando perforación gastroduodenal o trombosis mesentérica: se manifiesta menos alarmante con dolor en hipocondrio derecho como una colecistitis aguda o a tipo cólico con distensión abdominal y vómitos, aparentando obstrucción de intestino delgado. A medida que el proceso se agrava, los vómitos se hacen constantes y biliosos. En ocasiones hay hipo, fiebre moderada o hipotermia, pulso rápido, que con el progreso de la enfermedad se hace filiforme. En la pancreatitis aguda generalmente el abdomen no acompaña los movimientos respiratorios, está distendido y es más marcado en epigastrio. Instalado el proceso inflamatorio necrótico se puede observar en los flancos una coloración azulada debido a sangre extravasada (signo de Grey-Turner) o periumbilical (signo de Cullen), o verdosa si existe un coleperitoneo (signo de Ransohoff). Reber alega que el 70-80% presentan meteorismo intestinal, el 50% tensión elástica de las paredes del abdomen y el 20% presentan un tumor palpable en el hemiabdomen superior. En raras ocasiones se forman equimosis alrededor del ombligo (signo de Cullen), bajo el ligamento inguinal (signo de Fox) o en los flancos (Grey-Turner) que tiene un gran valor pronóstico, pues puede aseverarse en estos pacientes que tienen una mortalidad del 70%. Reconocer las condiciones asociadas tiene importancia pronóstica ya que las distintas etiologías se relacionan con mayor o menor gravedad y recurrencia y posibilita eliminar definitivamente la causa. El alcohol se asocia a menor severidad, con un 9% de casos graves frente a un 10% de las idiopáticas, el 14% de las biliares, 49% de las secundarias a colecistopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o el 71% de las postquirúrgicas. En un 5% de los casos la pancreatitis aguda está asociada a otras posibles causas: fármacos, cirugía, post CPRE, postrasplante, postbypass, hiperlipemia, páncreas divisum, traumatismos, embarazo (3er trimestre), hipercalcemia, isquemia, úlcera péptica, insuficiencia renal terminal, picaduras venenosas, obstrucción ductal y/o duodenal, infecciones por virus o micoplasmas. La hipertensión arterial constituye la enfermedad que más se asocia al cuadro de pancreatitis aguda, seguida por la cardiopatía isquémica y en tercer lugar la diabetes mellitus. Es bien conocido que todas estas entidades tienen un denominador común que es la aterosclerosis que a su vez se acompaña casi invariablemente de hiperlipidemia que por un lado influyen en la génesis de cálculos biliares y directamente ha sido implicada como factor etiológico de pancreatitis. Por otro lado los medicamentos utilizados para estas y otras enfermedades pudieran estar relacionados con la producción de pancreatitis aguda. Los fármacos descritos como desencadenantes de

pancreatitis aguda se pueden clasificar según la fuerza de asociación demostrada. El mecanismo implicado generalmente es desconocido

### Crónica

**1. Dolor:** persistente o periódico y de diferente intensidad. Se presenta en la mayoría de los pacientes; localizado en el epigastrio, puede irradiarse hacia el dorso. Se desencadena o se intensifica 15-30 min después de comer. A veces la enfermedad puede presentar un curso indoloro (más a menudo en la inflamación autoinmune).

Debido al agravamiento del dolor con la comida, los pacientes a menudo limitan la ingesta de alimentos, lo que junto con las alteraciones existentes de la digestión (y, secundariamente, de la absorción) y pérdida de apetito conduce a la **desnutrición** (en casos avanzados, a la caquexia).

**2. Síntomas de insuficiencia pancreática exocrina.** Cuando la secreción de enzimas y bicarbonato está reducida (pero no <10 % de la norma): distensión abdominal y síntomas dispépticos. Cuando la secreción de la lipasa es <10 % de la norma: esteatorrea, especialmente después de comidas ricas en grasa (con una dieta moderada en grasas: heces grasas 2–3 × día); síntomas de la deficiencia de vitaminas liposolubles (sobre todo de vitamina D, osteoporosis/osteopenia en ~30 % de los enfermos).

**3. Insuficiencia pancreática endocrina:** intolerancia a la glucosa o diabetes en la pancreatitis crónica evolucionada. En caso de diabetes *mellitus*, puede presentar tendencia a la hipoglucemia por déficit de glucagón, ingesta limitada por dolor en paciente con hipoglucemiantes, malnutrición y alcoholismo.

**4. Síntomas:** dolor a la palpación en el epigastrio (en los períodos de exacerbación); puede ser palpable una tumoración abdominal (p. ej. pseudoquiste); ictericia (suele ser poco pronunciada, recurrente, aparece en caso de edema de la cabeza pancreática o estenosis del colédoco distal por compresión de la cabeza pancreática aumentada de tamaño o fibrosada y por pseudoquistes).

### Diagnostico

- Análisis de sangre para detectar niveles elevados de enzimas pancreáticas
- Análisis de heces en pancreatitis crónica para medir los niveles de grasa que podrían sugerir que tu sistema digestivo no está absorbiendo apropiadamente los nutrientes
- Tomografía computarizada (TC) para detectar cálculos biliares y evaluar la inflamación del páncreas
- Ecografía abdominal para detectar cálculos biliares e inflamación del páncreas

- Ecografía endoscópica para detectar inflamación y bloqueos en el conducto pancreático o en las vías biliares
- Resonancia magnética (RM) para detectar anomalías en la vesícula, el páncreas y los conductos

## Tratamiento

En la pancreatitis aguda el primer objetivo es mantener al paciente en ayuno hasta tanto no disminuya las manifestaciones de inflamación aguda, como serán el alivio del dolor, signos de irritación peritoneal, normalización de la amilasa sérica, retorno del apetito y del bienestar del paciente. Con anterioridad a las últimas dos décadas, el tratamiento que se aplicaba a estos pacientes era esencialmente quirúrgico, pero la alta mortalidad que lo acompañaba (50-80%) ensombrecía particularmente el pronóstico del mismo. Con el advenimiento del tratamiento médico la mortalidad descendió al 30%. Es pues de elección en esencia el tratamiento médico y consiste en poner en reposo el páncreas, es decir, prevenir la secreción pancreática, así como reponer las pérdidas de líquidos y electrolitos. La duración de este tratamiento médico dependerá del curso de la enfermedad, debiendo mantenerse por 8 o más días después del ataque agudo. En cuanto a la hidratación y reposición electrolítica debe insistirse sobre todo en la administración cristaloideas salinos por vía intravenosa para evitar la deshidratación hiponatémica. En casos graves se requiere en ocasiones de 8 a 10 o más litros de reemplazo de líquidos (primeras 24 horas), por aumento de la permeabilidad vascular y pérdidas de líquidos hacia el retroperitoneo. Es necesario señalar que si la calcemia descende por debajo de 7 mg % puede ser necesario administrar gluconato cálcico al 10%, por lo regular en nuestras unidades de UCI y UCIQ se suplementa este electrolito ante la imposibilidad de obtener mediciones séricas periódicas urgentes del mismo. Además debe administrarse bicarbonato si aparece una acidosis metabólica, que como ya hablamos anteriormente es la resultante final de las pancreatitis severas. En cuanto a los regímenes de tratamiento debemos especificar que predominan la monoterapia y que las combinaciones más usadas son cefalosporinas de primera generación (cefazolina) + metronidazol + amikacina o gentamicina

la pancreatitis crónica puede requerir tratamientos adicionales, incluidos los siguientes:

- **Tratamiento para el dolor.** La pancreatitis crónica puede provocar un dolor abdominal persistente.

El dolor intenso puede aliviarse con opciones como una ecografía endoscópica o una cirugía para bloquear los nervios que envían señales de dolor desde el páncreas al cerebro.

- **Enzimas para mejorar la digestión.**

- Cambios en tu dieta.

## Hepatitis virales

“Hepatitis” significa inflamación del hígado. El hígado es un órgano vital que procesa los nutrientes, ejerce una función desintoxicante y sintetiza proteínas. Cuando el hígado está inflamado o dañado su función puede verse afectada. En la mayoría de los casos la hepatitis es provocada por un virus. Las hepatitis virales son causadas más frecuentemente por los virus de hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C. En menor medida se presentan los virus D y E. Si no son tratadas las hepatitis pueden causar daño al órgano e, incluso, la muerte. En algunos casos el consumo excesivo de alcohol, las toxinas, algunos medicamentos y ciertas enfermedades que afectan al hígado también pueden causar hepatitis.

### Factores de riesgo

- Las **hepatitis víricas crónicas** pueden conducir a cirrosis y/o HCC, siendo las **hepatitis B y C** las más frecuentes en el mundo.
- **Riesgo de HCC en relación con el VHB**
- **Diabetes mellitus y Enfermedad Hepática por Grasa No Alcohólica (EHGNA) (NASH, en sus siglas en inglés).**
- **Otras circunstancias que predisponen al desarrollo de HCC**

### Fisiopatología

La lesión sobre los hepatocitos se produce por la acción citotóxica directa del HCV y el daño mediado por linfocitos T. Los anticuerpos anti-HCV no son neutralizantes ni protectores y entre el 70% y el 90% de las infecciones evolucionan a una fase crónica. La infección se da después de la ingestión de agua o alimentos contaminados con materia fecal que contengan el virus. El virus directamente el que produce el daño hepático, sino que se produce por mecanismos inmunes por acción de células NK y linfocitos T citotóxicos. Se comienzan a detectar niveles de anticuerpos IgM anti-VHA y de tipo IgG. La lesión hepática vinculada a VHB es provocada fundamentalmente por mecanismos inmunitarios, mediados por la lisis de los hepatocitos infectados por los linfocitos T citotóxicos. Recientemente se han identificado los mecanismos patogénicos



precisos responsables de la hepatopatía necroinflamatoria crónica y aguda vinculada a VHB y los factores virales y/o del huésped que determinan la gravedad de la enfermedad. Decimos que la inflamación del hígado es provocada por el daño causado a las células hepáticas como una respuesta inmune, ya que el organismo responde de este modo contra la infección, el daño se extiende al invadir el espacio periportal, los vasos portales y los lóbulos hepáticos, lo cual da lugar a la inflamación del hígado con una consecuente destrucción de las células parenquimatosas hepáticas que provocará una autólisis y la degeneración y necrosis de los hepatocitos.

### **Cuadro clínico**

El periodo de incubación de la hepatitis A suele ser de unos 14–28 días. Los síntomas de la hepatitis A tienen carácter moderado o grave y comprenden fiebre, malestar, pérdida de apetito, diarrea, náuseas, molestias abdominales, coloración oscura de la orina e ictericia (coloración amarillenta de la piel y la esclerótica ocular). Los infectados no siempre presentan todos esos síntomas. Puede que no tenga ningún síntoma. Puede sentirse enfermo durante un periodo de días o semanas. Es posible que los síntomas de la hepatitis B no aparezcan hasta 6 meses después del momento de la infección. Los síntomas iniciales incluyen:

Inapetencia

Fatiga

Febrícula

Dolores musculares y articulares

Náuseas y vómitos

Piel amarilla y orina turbia

Los síntomas desaparecerán en unas cuantas semanas a meses si su cuerpo es capaz de combatir la infección. Algunas personas nunca se libran del virus de la hepatitis B, lo cual se denomina hepatitis B crónica. Es posible que las personas con hepatitis crónica no tengan síntomas y no sepan que están infectadas. Con el tiempo, algunas personas pueden presentar síntomas de daño hepático crónico y cirrosis del hígado. El periodo de incubación de la hepatitis C puede variar de dos semanas a seis meses. Tras la infección inicial, aproximadamente un 80% de las personas no presenta ningún síntoma. Los pacientes con sintomatología aguda pueden presentar fiebre, cansancio, inapetencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, orinas oscuras, heces claras, dolores articulares e ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos).

### **Diagnostico**

El dato que inicialmente lleva al diagnóstico es el aumento de los niveles en sangre de las transaminasas, enzimas que son liberadas a la sangre por la muerte celular producida por la inflamación del hígado.

Esta elevación puede ser muy importante en las hepatitis agudas, y es leve o moderada en las hepatitis crónicas.

A partir de ahí, el diagnóstico se completa con otras determinaciones analíticas que, además, ayudarán a encontrar la causa de la hepatitis y a determinar su severidad y su pronóstico.

Para el diagnóstico definitivo es necesario en muchos casos realizar una biopsia hepática.

### **Tratamiento**

El dato que inicialmente lleva al diagnóstico es el aumento de los niveles en sangre de las transaminasas, enzimas que son liberadas a la sangre por la muerte celular producida por la inflamación del hígado.

Esta elevación puede ser muy importante en las hepatitis agudas, y es leve o moderada en las hepatitis crónicas.

A partir de ahí, el diagnóstico se completa con otras determinaciones analíticas que, además, ayudarán a encontrar la causa de la hepatitis y a determinar su severidad y su pronóstico.

Para el diagnóstico definitivo es necesario en muchos casos realizar una biopsia hepática.

### **Hepatopatología no alcohólica**

Se trata de una enfermedad hepática en la que los depósitos de grasa en los hepatocitos superan el 5%, sin que exista un consumo étílico que lo justifique. Esta situación puede considerarse como un factor de riesgo para el futuro desarrollo de una cirrosis hepática.

Entre los factores que pueden desencadenar una hepatopatía no alcohólica se encuentran: la diabetes mellitus, la dislipemia (alteración de los niveles de colesterol, triglicéridos...), la obesidad, la pérdida de peso rápida, algunos fármacos (amiodarona, estrógenos o ácido valproico, entre otros), el consumo de cocaína, errores congénitos del metabolismo (abetalipoproteinemia, galactosemia, esteatohepatitis familiar...) o bien tras procedimientos quirúrgicos (resección amplia de intestino delgado o bypass yeyunoileal).

### **Factores de riesgo**

No se conoce la causa exacta de esta enfermedad. Se sabe que hasta el 90% de pacientes con HEGNA son obesos, el 75% son diabéticos (con diabetes de tipo 2, que es la del adulto) y que un 30% tienen hiperlipemia, que quiere decir aumento de las grasas en la sangre (colesterol y/o triglicéridos). Con frecuencia, el mismo enfermo tiene a la vez estas tres alteraciones (a veces también con la tensión arterial alta) y entonces se dice que tiene un

"síndrome metabólico", el cual además predispone a la arteriosclerosis y a sufrir enfermedades del corazón (infarto) y embolias cerebrales. La obesidad, la diabetes tipo 2, la hiperlipemia y el síndrome metabólico son los factores de riesgo principales para tener una HEGNA llamada "primaria". El mecanismo fundamental parece ser un defecto en la acción de la insulina sobre el metabolismo de las grasas ("resistencia a la insulina"), por lo que estas se acumulan en exceso en el hígado, dando lugar a la lesión de tipo 1 o "esteatosis simple". Se cree que la grasa acumulada en el hígado es la que provoca una serie de "reacciones de oxidación", cuya consecuencia final es la aparición de inflamación y cicatrices (lesión de tipo 2 o "esteatohepatitis"). Si las cicatrices ocupan la mayor parte del hígado, es cuando el enfermo tiene la lesión más grave, la tipo 3 o "cirrosis". La HEGNA puede ser también "secundaria" a algunas situaciones: pérdida rápida de peso, administración de algunos medicamentos (corticoides, hormonas, antiarrítmicos, isoniazida, antivirales, etc.), operaciones del intestino, nutrición por vena, algunas enfermedades hereditarias raras, etc. En pacientes en que no se encuentra causa primaria ni secundaria, parece que la "resistencia a la insulina" también tiene un papel

### **Fisiopatología**

La resistencia a la insulina tiene un papel fundamental en la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica. Se define como la condición en la cual existe incapacidad de las células de determinados tejidos (hígado, tejido adiposo y músculo como los principales) para metabolizar la glucosa, por lo que el cuerpo capta esto como una deficiencia neta de insulina, que estimula el páncreas para secretar y sintetizar más insulina, lo que ocasiona elevación de los niveles circulantes de la misma, lo cual indica que concentraciones de insulina normales son insuficientes para alcanzar respuestas metabólicas normales. Para cuantificar el grado de RI se han descrito numerosos métodos tanto dinámicos como estáticos; sin embargo, las pinzas hiperinsulinémicas/euglucémicas, que miden básicamente la sensibilidad a la insulina tanto hepática como corporal, continúan siendo el estándar de oro. En este estudio se administra glucosa por vía intravenosa hasta llegar al nivel deseado de glucemia, luego de lo cual se administra insulina a dosis constantes y se ajusta el nivel de glucemia con la administración de glucosa. Esto mantiene un nivel constante de glucemia con niveles elevados de insulina.<sup>28</sup> Existe una cascada de eventos metabólicos que siguen a la interacción de la insulina con su receptor. Éste es un tetrámero glucosilado con dos subunidades alfa extracelulares que son el sitio de unión de la insulina y dos subunidades beta transmembranales. Al unirse la insulina a su receptor promueve su autofosforilación y posterior fosforilación de tirosina en las proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS por sus siglas en inglés: Insulin Receptor Substrate) tipo 1 y 2, que lleva a la translocación hacia la membrana de transportadores de glucosa 4 (GLUT-4), que permiten el transporte de glucosa desde el nivel extracelular hacia el citoplasma. Las anomalías observadas en la resistencia a la insulina pueden deberse a un defecto en la unión de la insulina con su receptor, en la proteína IRS o en el transportador de glucosa 4 (GLUT 4). A nivel de la captación celular de glucosa las anomalías se encuentran en las vías de señalización

intracelulares principalmente. Algunos factores como la hiperinsulinemia, hiperglucemia, TNF- $\alpha$ , los ácidos grasos libres, ceramida y factores de transcripción (vgr. NF-kB) han sido implicados en la alteración de las vías de señalización de la insulina en pacientes con obesidad y DM tipo 2.25 A nivel muscular la resistencia a la insulina se debe probablemente a un mecanismo dependiente de citocinas, que inducen la fosforilación de serinas antes que de tirosinas del IRS-1. La esteatosis hepática per se puede causar RI. Se considera que la alteración metabólica inicial es a nivel periférico y la esteatosis hepática es secundaria, exacerbando la RI. El perfil metabólico y las anomalías asociadas con la resistencia a la insulina dependen básicamente de factores genéticos y de factores ambientales. En situaciones donde la disponibilidad de alimento se encuentra disminuida o en estrés, el entorno metabólico es de resistencia a la insulina, ya que la hiperinsulinemia promueve el almacenamiento de energía en forma de grasa y reduce el gasto energético. Condiciones fisiológicas como el envejecimiento, la pubertad, el embarazo y la inactividad física cursan con RI. Actualmente la sobrealimentación, la inactividad física y la obesidad son las causas ambientales fundamentales en el desarrollo de RI. Con todo este entorno la hiperinsulinemia contribuye al aumento en la masa de tejido adiposo, de la lipólisis y al incremento de los niveles de ácidos grasos libres, con lo que se altera aún más la señalización de la insulina de manera dosis-dependiente e incrementando

la producción hepática de glucosa y de lípidos (glucotoxicidad y lipotoxicidad) Consideramos que el momento metabólico es el estado actual y dinámico, con cambios segundo a segundo, originado del sinnúmero de factores metabólicos que existen en un momento dado en el ambiente metabólico de un sujeto y que pueden tener función insulinosensibilizadora o insulinoresistente, lo que ocasionará que en determinado periodo de tiempo impere un estado de resistencia a la insulina. En el estado postabsortivo (luego de ayuno nocturno), la mayor cantidad de utilización de glucosa ocurre en tejidos independientes de insulina, aproximadamente 25% en el lecho esplácnico y 50% en el cerebro Una vez que la glucosa entra a la célula muscular, se convierte glucógeno (70% de la glucosa captada) o entra a la vía glucolítica (90% oxidación y 10% glucólisis anaerobia) . En los pacientes con hígado graso no alcohólico el principal sitio de RI es el músculo y la utilización de glucosa se encuentra reducida en 50% en pacientes no diabéticos. Sin embargo, en algunos estudios no se han encontrado diferencias en la utilización de glucosa en pacientes obesos y no obesos, lo que sugiere que la anomalía no se debe exclusivamente a una regulación anormal de glucosa ni a un exceso de masa de tejido adiposo. La utilización de glucosa estimulada por insulina se encuentra disminuida en pacientes con HGNA y correlaciona con el grado de infiltración grasa y cantidad de grasa visceral. Los lípidos intrahepáticos e intra-mioclulares contribuyen a la resistencia a la insulina. Además se han encontrado defectos en la actividad mitocondrial fosforilativa y oxidativa que se encuentran disminuidas en aproximadamente 40%. En el ambiente metabólico, la disponibilidad y utilización aumentadas de ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de RI muscular por inhibición competitiva de la oxidación de sustratos; además el aumento de los metabolitos de ácidos grasos a nivel intracelular origina

alteración en la activación de la fosforilación de la tirosina del IRS-1, lo que ocasiona disminución de la actividad de PI3-cinasa y transporte de glucosa disminuido. A nivel hepático la insulina activa el factor de transcripción SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein- 1c) que es un factor de transcripción, lo cual aumenta la expresión de genes de la lipogénesis, la síntesis de ácidos grasos (AG), aumenta la glucólisis y acelera el acumulo de triglicéridos en los hepatocitos por síntesis de novo y disminución en su oxidación.

### Cuadro clínico

- Hígado graso alcohólico
  - Asintomático
  - 20% progresión a cirrosis
- Hepatitis alcohólica
  - Manifiesta con fiebre, ictericia y hepatomegalia, puede presentar datos de descompensación hepática o ser asintomáticos
  - 70% desarrollan cirrosis
  - ALT no se eleva a la par de la AST por deficiencia en el alcohólico de la piridoxal 6 fosfato.
  - Relación AST/ALT > 2 sugiere esteatohepatitis alcohólica mientras una relación debajo de 2 NASH o viral
  - Rara vez las transas se elevan > 400 UI/L, si se elevan más de esto debe de sugerir otro trastorno asociado
  - Los latinos tienden a elevar más AST y GGT que otras etnias

### Diagnostico

- Anamnesis (factores de riesgo, ausencia de ingesta excesiva de alcohol)
- Las pruebas serológicas que descartan las hepatitis B y C
- Biopsia hepática

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia y con alteraciones de las pruebas de laboratorio de causa desconocida que sugieran una hepatopatía. La alteración más frecuente en las pruebas de laboratorio es la elevación de los niveles de aminotransferasa. A diferencia de lo observado en la hepatopatía alcohólica, el índice AST/ALT en la suele ser < 1 en los pacientes con EHNA. La fosfatasa alcalina y la gamma–glutamil transpeptidasa (GGT) aumentan en forma ocasional. En forma infrecuente, se identifican hiperbilirrubinemia, prolongación del tiempo de protrombina (TP) e hipoalbuminemia.

Para el diagnóstico, se requieren evidencias contundentes (como una anamnesis corroborada por amigos y familiares) de que la ingesta de alcohol no es excesiva (p. ej., < 20 g/día) y las pruebas serológicas deben mostrar la ausencia de hepatitis B y C (antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpo contra el virus de hepatitis C negativos). La biopsia hepática revela una lesión similar a la identificada en la hepatitis alcohólica, en general con gotas grandes de grasa (infiltración grasa macrovesicular). Las indicaciones para obtener una biopsia abarcan signos de hipertensión portal de origen desconocido (p. ej., esplenomegalia, citopenia) y elevaciones inexplicables de las concentraciones de

aminotransferasa que persisten durante más de 6 meses en un paciente con diabetes, obesidad o dislipidemia.

Los estudios de diagnóstico por imágenes del hígado, como ecografía, TC, y en particular RM, pueden identificar una esteatosis hepática. No obstante, estas pruebas no permiten detectar la inflamación típica de la EHNA y no pueden distinguir este cuadro de otras causas de esteatosis hepática.

## Tratamiento

- Eliminación de las causas y control de los factores de riesgo

El único objetivo terapéutico aceptado en forma amplia es la eliminación de las causas potenciales y de los factores de riesgo. Este propósito requiere la suspensión de fármacos o toxinas, pérdida de peso y tratamiento de la dislipidemia o de la hiperglucemia. La evidencia preliminar sugiere que las tiazolidinedionas y la vitamina E pueden ayudar a corregir las alteraciones bioquímicas asociadas con la EHNA. No se demostró que otros tratamientos (p. ej., ácido ursodesoxicólico, metronidazol, metformina, betaína, glucagón y glutamina) sean definitivamente eficaces.

## Insuficiencia hepática aguda

La insuficiencia hepática aguda es la pérdida de función del hígado que ocurre de forma rápida, en días o semanas, generalmente en personas sin enfermedades hepáticas preexistentes. La insuficiencia hepática aguda es menos frecuente que la insuficiencia hepática crónica, que se manifiesta de forma más lenta.

La insuficiencia hepática aguda, puede causar complicaciones graves, como sangrado excesivo y aumento de la presión en el cerebro. Es una urgencia médica que requiere hospitalización.

Según la causa, en ocasiones, la insuficiencia hepática aguda puede revertirse con tratamiento. Sin embargo, en muchas situaciones, un trasplante de hígado puede ser la única cura.

## Factores de riesgo

- Las **hepatitis víricas crónicas** pueden conducir a cirrosis y/o HCC, siendo las hepatitis B y C las más frecuentes en el mundo.

- **Riesgo de HCC en relación con el VHB**
- **Diabetes mellitus y Enfermedad Hepática por Grasa No Alcohólica**
- **Otras circunstancias que predisponen al desarrollo de HCC**

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de la IHA es compleja pero está en estrecha relación con la necrosis y/o apoptosis de los hepatocitos, inducidas por diferentes vías moleculares. El mecanismo de necrosis se caracteriza por depleción de ATP, edema cerebral, despolarización mitocondrial y ruptura de membrana celular; en cambio, en la apoptosis hay preservación del ATP con activación de caspasas, condensación de cromatina, degradación del DNA y reabsorción de los componentes celulares. La necrosis y apoptosis de los hepatocitos activa a las células de Kupffer y a la respuesta inmune innata, lo que desencadena una intensa respuesta inflamatoria sistémica que a través de diferentes mediadores humorales y celulares induce disfunción orgánica múltiple; como parte del síndrome de IHA los siguientes son fundamentales:

- **Cardiovascular.** Las alteraciones hemodinámicas que se presentan en la IHA se asocian a niveles elevados.

de interleucinas 6 y 8, insuficiencia suprarrenal, lesión endotelial, incremento en la síntesis de óxido nítrico y disfunción microcirculatoria, lo que lleva al enfermo a hipotensión arterial con un estado hiperdinámico caracterizado por incremento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y una intensa vasodilatación del lecho esplácnico. La microcirculación se obstruye por microtrombos plaquetarios secundarios a la activación y consumo de plaquetas y atrapamiento de leucocitos.

- **Renal.** La e insuficiencia renal se presenta de 30 a 70% de los enfermos con IHA. Es secundaria a hipovolemia relativa, vasodilatación, hipotensión, sepsis, coagulación intravascular diseminada, alteraciones microcirculatorias, nefrotóxicos, necrosis tubular aguda y síndrome hepatorenal.

- **Coagulación.** La coagulación se encuentra profundamente alterada en los enfermos con IHA. La coagulopatía se caracteriza por disminución en la síntesis hepática de los factores II, V, VII y X, disminución en los niveles de proteína C, S y antitrombina III, hipofibrinogenemia y consumo plaquetario. Es frecuente que los pacientes desarrollen coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis primaria y en ocasiones procesos trombóticos como consecuencia de la disfunción del sistema anticoagulante natural. La relación TP/INR es uno de los marcadores más sensibles de disfunción hepática y junto con la trombocitopenia es marcador pronóstico.

- **Neurológico.** La encefalopatía hepática y el edema cerebral con hipertensión intracraneana son alteraciones fisiopatológicas frecuentes en la IHA. Son secundarias a acumulación de amonio, disfunción de las vías glutaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica centrales, síntesis de falsos neurotransmisores, activación y

expresión de receptores de ácido gabaaminobutírico, alteraciones en la autorregulación y flujo sanguíneo cerebral, desbalance en el aporte y consumo cerebral de oxígeno e incremento en la glucólisis y lactato cerebral. Lo anterior se asocia a depleción de ATP, producción de radicales libres de oxígeno, disfunción mitocondrial, cambios osmóticos neuronales, inflamación cerebral y disfunción de la barrera hematoencefálica. El acúmulo de agua intersticial y el edema de los astrocitos en conjunto con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral predisponen a incremento de la presión intracraneana que de no controlarse favorece la disminución de la presión de perfusión cerebral

- Disfunción inmune y sepsis. La infección y la sepsis son complicaciones frecuentes en los pacientes con IHA. Son secundarias a una función alterada de los neutrófilos y células de Kupffer, hipocomplementemia, alteraciones en la opsonización, traslocación bacteriana, disfunción inmunológica, alteración en la respuesta de fase aguda y a un estado de parálisis inmunológica. Las infecciones que se presentan en estos enfermos habitualmente son polimicrobianas y en un elevado porcentaje se asocian a otros oportunistas como *Candida* y *Aspergillus*. El desarrollo de un proceso infeccioso en la IHA precipita la encefalopatía, reduce la tasa de éxito de trasplante renal, inhibe la regeneración hepática e incrementa de manera significativa la morbimortalidad.

- Nutricional. Los enfermos con IHA presentan un estado hipercatabólico intenso caracterizado por depleción de la reserva grasa y muscular. Desde el punto de vista metabólico presentan un glicólisis acelerada, disminución en los depósitos de glucógeno y una disminución en su capacidad de gluconeogénesis y glucogenólisis, lo que predispone al desarrollo de hipoglucemia. Hay un elevado recambio muscular debido a la necesidad de aminoácidos de cadena ramificada para mantener el consumo energético, proceso en el que están involucrados una disminución de la síntesis hepática de factor de crecimiento 1 semejante a la insulina y un aumento de las hormonas catabólicas

### **Cuadro clínico**

El primer síntoma de IHA es por lo general la encefalopatía hepática, precedida por ictericia y síntomas no específicos tales como náusea y malestar. Los pacientes frecuentemente tienen niveles altos de aminotransferasas asociado a prolongación del tiempo de protrombina y niveles de bilirrubina sérica que se incrementan rápidamente. Con el desarrollo de edema cerebral, la encefalopatía hepática puede progresar rápidamente de grado 1 a un grado 4 en horas. Los pacientes pueden desarrollar rápidamente infecciones bacterianas (80% de los pacientes) o infecciones por hongos (30% de los pacientes) con choque séptico, falla renal (50%), acidosis e hipoglucemia.

### **Diagnostico**

- Análisis de sangre
- Pruebas de diagnóstico por imágenes.
- Examen del tejido hepático.

## Tratamiento

- Medicamentos para revertir la intoxicación.
- Trasplante de hígado.
- Aliviar la presión que provoca el exceso de líquido en el cerebro.
- Análisis para la detección de infecciones
- Prevenir el sangrado intenso