



MAURICIO AGUILAR FIGUEROA

ALEXANDRO ALBERTO TORRES GUI

REPORTE DE ESTUDIO

MEDICINA INTERNA

5 "C"

Comitán de Domínguez Chiapas a 06/12/2024

día) o combinados (30 mg/día), y dosis altas de azatioprina (150 mg/día). Después de un mes la dosis de prednisona se reduce 10 mg mensuales y la de azatioprina se reduce 50 mg mensuales hasta alcanzar las dosis de mantenimiento ordinarias finales. Las personas que no mejoran con dicho régimen pueden ser tratadas con ciclosporina, tacrolímulo o mofetilo micofenolato; sin embargo, hasta la fecha sólo hay algunas publicaciones esporádicas que respaldan estos métodos. Si el tratamiento médico resulta ineficaz o si la hepatitis crónica evoluciona a cirrosis y se acompaña de complicaciones potencialmente letales por descompensación hepática, la única opción es el trasplante hepático (cap. 368); si la bilirrubina no mejora después de dos semanas de tratamiento se deberá contemplar la posibilidad de un trasplante hepático. La recidiva de la hepatitis autoinmunitaria en el hígado nuevo es rara en la mayor parte de las publicaciones, pero en algunas alcanza hasta 35 a 40 por ciento.

Como todos los pacientes con hepatopatía crónica, los que tienen hepatitis autoinmunitaria deben vacunarse contra hepatitis A y B; lo ideal es que se haga antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor, si esto resulta práctico.

RECONOCIMIENTO

Kurt J. Isselbacher, MD, contribuyó a este capítulo en ediciones previas del Harrison.

363 Hepatopatía alcohólica

Mark E. Maillard, Michael F. Sorrell

El consumo crónico y excesivo de alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática. La patología de la hepatopatía alcohólica consiste en tres lesiones principales, la lesión progresiva rara vez existe en forma pura: 1) hígado graso, 2) hepatitis alcohólica y 3) cirrosis. El hígado graso existe en >90% de los bebedores cotidianos y los que beben en forma compulsiva. Un porcentaje mucho menor de los bebedores con alcoholismo intenso progresa a hepatitis alcohólica, considerada precursora de cirrosis. El pronóstico de hepatopatía alcohólica grave es funesto; la mortalidad de pacientes con este trastorno concurrente con cirrosis es cercana a 60% a cuatro años. Aunque el alcohol se considera una toxina hepática directa, sólo 10 a 20% de los alcohólicos desarrolla hepatitis alcohólica. Se desconoce la explicación para esta aparente paradoja, pero implica una interacción compleja entre factores facilitadores, como los patrones de ingestión, dieta, obesidad y género. No hay herramientas diagnósticas que permitan predecir la susceptibilidad individual a la hepatopatía alcohólica.

CONSIDERACIONES MUNDIALES



El alcohol es el tercer factor de riesgo más grande para la carga de enfermedad. El consumo dañino del alcohol causa 2.5 millones de muertes cada año. La mayor parte de la mortalidad atribuida al alcohol es secundaria a la cirrosis. La mortalidad por cirrosis va en descenso en la mayoría de los países occidentales, al mismo tiempo que la disminución en el consumo de alcohol, salvo en el Reino Unido, Rusia, Rumanía y Hungría. Estos incrementos en la cirrosis y sus complicaciones tienen una relación cercana con el aumento del volumen de alcohol consumido per cápita, sin importar el género.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La cantidad y la duración del consumo de alcohol son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hepatopatía alcohólica (cuadro 363-1). Está menos clara la función de las diversas bebidas; o sea, vino, cerveza o destilados, y del patrón de consumo (diario o en episodios compulsivos). El avance después de la etapa de hígado graso parece requerir

CUADRO 363-1 Factores de riesgo para hepatopatía alcohólica

Factor de riesgo	Comentario
Cantidad	En los varones, 40-80 mg/día de etanol causa hígado graso; 160 g/día por 10-20 años causa hepatitis o cirrosis. Sólo 15% de los alcohólicos desarrolla hepatopatía alcohólica
Género	Las mujeres tienen mayor susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica con cantidades >20 g/día; es probable que dos bebidas al día sean seguras
Hepatitis C	La infección por HCV concurrente con hepatopatía alcohólica se relaciona con gravedad a menor edad, cambios histológicos más avanzados y menor supervivencia
Genética	La proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa semejante a patatina (PNPLA3) se relaciona con cirrosis alcohólica
Hígado graso	La lesión alcohólica no requiere desnutrición, pero la obesidad y el hígado graso no alcohólico son factores de riesgo. Los pacientes deben recibir atención vigorosa nutricional de apoyo

factores de riesgo adicionales aún por definir. Aunque existen predisposiciones genéticas para el alcoholismo (cap. 467), el género es un determinante sólido para la hepatopatía alcohólica. Las mujeres son más susceptibles a la lesión hepática por alcohol que los varones. Desarrollan enfermedad hepática avanzada con un consumo mucho menor de etanol. En general, el tiempo que tarda en desarrollarse la enfermedad hepática tiene relación directa con la cantidad de alcohol consumido. Para calcular el consumo de alcohol, es útil comprender que una cerveza, 120 mL de vino o 30 mL de destilados con 80% contienen casi 12 g de etanol. El umbral para desarrollar hepatopatía alcohólica es más alto en varones, en tanto las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar grados similares de lesión hepática con un consumo mucho menor. Las diferencias genéticas se deben a efectos aún no comprendidos del estrógeno, la proporción de grasa corporal y el metabolismo gástrico del alcohol. La obesidad, una dieta rica en grasa y el efecto protector del café se han postulado como participantes en el desarrollo del proceso patológico.

La infección crónica con el virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) (cap. 362) es una morbilidad concomitante relevante en la progresión de la hepatopatía alcohólica a la cirrosis en los bebedores crónicos y excesivos. Incluso el consumo moderado de alcohol de 20 a 50 g al día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en personas infectadas con HCV. Los pacientes con lesión hepática alcohólica e infección por HCV desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una supervivencia general menor. Es posible que haya aumento en las reservas hepáticas de hierro y rara vez, porfiria cutánea tardía como consecuencia de los procesos nocivos superpuestos secundarios al abuso del alcohol y la infección por HCV. Además, el consumo >50 g al día de etanol en pacientes infectados con HCV reduce la eficacia del tratamiento antiviral basado en interferón.

Se desconoce la patogenia de la lesión hepática alcohólica. La base conceptual actual es que el alcohol actúa como hepatotóxina directa y que la desnutrición no tiene una función relevante. La ingestión de etanol inicia una cascada inflamatoria por su metabolismo hasta acetaldehído, lo que induce diversas respuestas metabólicas. La esteatosis por la lipogénesis, síntesis de ácidos grasos y decremento de la oxidación de los ácidos grasos parece secundaria a los efectos del factor de transcripción regulador del esteroide y el receptor α activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR- α). La endotoxina proveniente del intestino inicia un proceso patológico a través del receptor 4 similar a Toll y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que facilita la apoptosis del hepatocito y la necrosis. La lesión celular y la liberación de endotoxina iniciada por el etanol y sus metabolitos también activan las vías de inmunidad innata y adaptadora que liberan citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- α), quimiocinas e inducen la proliferación de linfocitos T y B. La producción de aductos tóxicos de proteína-aldehído, la generación de equivalentes reductores y la tensión oxidativa también contribuyen a la lesión hepática. Al final, la lesión del hepatocito y la regeneración alterada después del consumo de alcohol se relacionan con la activación de células estelares y producción de colágeno, que son los fenómenos clave en la fibrogénesis. La fibrosis resultante del consumo continuo

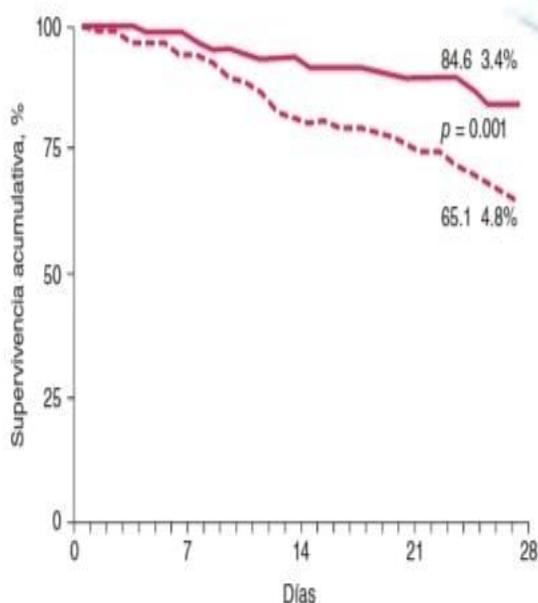


FIGURA 363-1. Efecto del tratamiento con glucocorticoides en la hepatitis alcohólica grave en la supervivencia de corto plazo: el resultado de un metaanálisis de datos individuales de tres estudios. Prednisona, *línea continua*; placebo, *línea punteada*. (Adaptado a partir de P Marthurin et al.: *J Hepatol* 36:480, 2002, con autorización de Elsevier Science.)

el riesgo percibido de mayor mortalidad quirúrgica y las tasas elevadas de recidiva después del trasplante. En fecha reciente, un grupo multidisciplinario europeo publicó excelentes resultados del trasplante a largo plazo en pacientes bien seleccionados con hepatitis alcohólica franca. La aplicación general del trasplante en tales pacientes debe esperar los resultados confirmatorios de otros autores.



364 Enfermedades por hígado graso no alcohólicas y esteatohepatitis no alcohólica

Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN NATURAL

El hígado graso no alcohólico, o esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) es la hepatopatía crónica más frecuente en muchas partes del mundo, incluido Estados Unidos. Los estudios de imágenes abdominales poblacionales demuestran hígado graso al menos en 25% de los adultos estadounidenses. Como la gran mayoría de estas personas niega el consumo de cantidades perjudiciales de alcohol (definidas como más de una bebida al día en mujeres o de dos bebidas al día en varones), se considera que tienen NAFLD. Este trastorno tiene una marcada relación con el sobrepeso/obesidad y la resistencia a la insulina. Sin embargo, también puede ocurrir en individuos delgados y es muy frecuente en los que tienen depósitos adiposos escasos (o sea, lipodistrofia). Al parecer, los factores étnicos o raciales también influyen en la acumulación de grasa en el hígado; la prevalencia documentada de NAFLD es menor en estadounidenses de raza negra (cerca de 25%), más alta en estadounidenses de origen hispano (cerca de 50%) e intermedia en los caucásicos (cerca del 33 por ciento).

La NAFLD abarca un espectro de patología hepática con distintos pronósticos clínicos. La simple acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos (esteatosis hepática) es el extremo clínico más benigno del espectro. En el lado contrario, en el extremo clínico más ominoso están la cirrosis (cap. 365) y el cáncer hepático primario (cap. 111). El riesgo de desarrollar cirrosis es muy bajo en personas con esteatosis hepática crónica, pero aumenta cuando la esteatosis se complica por la muerte e inflamación importante de los hepatocitos (o sea, esteatohepatitis no alcohólica [NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*]). La NASH misma es, también, un trastorno heterogéneo; a veces mejora hacia esteatosis o imagen histológica normal, a veces se mantiene estable por años, pero en ocasiones produce acumulación progresiva de tejido cicatricial fibroso que termina en cirrosis. Una vez que aparece la cirrosis relacionada con NAFLD, la incidencia anual de cáncer hepático primario es de 1 por ciento.

Las imágenes abdominales no permiten determinar cuáles individuos con NAFLD tienen muerte celular e inflamación hepáticas relacionadas (o sea, NASH), y aún no se cuenta con pruebas sanguíneas específicas para diagnosticar NASH. Sin embargo, los estudios poblacionales que han usado la cifra alta de ALT (alanina aminotransferasa) como marcador de lesión hepática indican que cerca de 6 a 8% de los adultos estadounidenses tiene aumento de la ALT sérica que no puede explicarse por el consumo excesivo de alcohol, otras causas conocidas de enfermedad por hígado