

Prevención primaria de la cirrosis. Estrategias de salud pública que pueden hacer la diferencia

Autores: Hetal A. Karsan, MD

Fellow en gastroenterología y hepatología, División de Enfermedades Digestivas, Universidad de California, Los Ángeles, Escuela de Medicina David Geffen.

Sergio E. Rotjer, MD

Miembro del equipo de Hepatología, Centro Médico St. Vincent, Los Ángeles.

Sammy Saab, MD, MPH

Profesor asistente de medicina y cirugía, División de Enfermedades Digestivas, Universidad de California, Los Ángeles, Escuela de Medicina David Geffen.



Introducción

La cirrosis está asociada con una alta morbilidad y mortalidad y, a menudo, afecta a las personas durante los años más productivos de su vida. En los Estados Unidos, la enfermedad alcohólica del hígado es el contribuyente principal a la prevalencia total de la cirrosis, seguida por la infección producida por el virus de la hepatitis B (HBV) y de la hepatitis C (HCV). En este artículo, los doctores Karzan, Rotjer y Saab examinan los comportamientos del estilo de vida que pueden llevar a la cirrosis y enumeran estrategias de salud pública dirigidas a la prevención primaria.

El término *cirrosis* (del griego *kirrhos*, o amarillo-anaranjado) fue usado por primera vez por René Laënnec (1781-1826) para describir el color de piel anormal en personas con enfermedad alcohólica del hígado. Aunque es usual atribuir la descripción de la cirrosis a Laënnec, se ha reconocido el endurecimiento y reducción del tamaño del hígado desde los antiguos tiempos griegos.¹ En el siglo V A.C., Hipócrates, quien realizó disecciones parciales, reconoció claramente el endurecimiento del hígado y consideró la condición como un mal síntoma si ocurría conjuntamente con ictericia. Un siglo más tarde, Erasistratus, médico y anatomista griego que vivía en Alejandría, Egipto, notó que la ascitis era consecuencia del endurecimiento del hígado.² Por lo tanto, muchas de las características fisiopatológicas de la cirrosis ya eran conocidas hace 2.500 años.

Características patológicas cardinales de la cirrosis reflejan un daño crónico irreversible del parénquima hepático, lo que resulta en una fibrosis excesiva y conversión de la arquitectura hepática normal en nódulos regenerativos estructuralmente anormales. Este proceso es el camino final, común e irreversible de una variedad de enfermedades hepáticas.

Desafortunadamente, la cirrosis se asocia con una alta morbilidad y mortalidad y afecta a muchas personas durante los años más productivos de la vida. El espectro de las manifestaciones clínicas características y consecuencias potencialmente amenazadoras de la vida, que pueden resultar de la cirrosis incluyen: encefalopatía hepática, sangrado de várices esofágicas y gástricas, ascitis, síndrome hepatorenal, carcinoma hepatocelular y falla hepática.

El progreso de la cirrosis es un proceso dinámico que combina una variedad de eventos complejos e intrincados.³ Las ca-

El índice de supervivencia a 10 años, después de un diagnóstico de cirrosis compensada, es de alrededor del 50%.⁴

La descompensación disminuye aún más la supervivencia; el índice de supervivencia a 5 años después de la descompensación es de cerca de un 15%. Hoy en día, el único tratamiento disponible y definitivo para la cirrosis es el trasplante de hígado. Sin embargo, cerca del 90% de las muertes causadas por cirrosis en Estados Unidos se podrían prevenir evitando el consumo excesivo de alcohol y comportamientos de alto riesgo de transmisión viral.⁵

Prevalencia

Se ha intentado determinar la incidencia y prevalencia de la cirrosis en la población general y es una tarea difícil ya que muchas personas con cirrosis compensada no muestran signos o síntomas de la enfermedad. Más aún, estudios no invasivos como el ultrasonido, tomografía computarizada, e imágenes de resonancia magnética, tienen baja sensibilidad y, por lo tanto, dejan pasar pacientes con fibrosis en bridas y fibrosis temprana, como se puede observar en una biopsia.

Una serie de autopsias ha estimado que la prevalencia de la cirrosis oscila entre el 5% y 10% de la población estadounidense.^{6,7} Sin embargo, esta cifra puede estar sobreestimada debido al criterio de selección. La incidencia de cirrosis difiere según el país y la región, y refleja contribuciones relativas a varios factores de riesgo. En países donde el consumo de alcohol es común, como en los Estados Unidos, los países del oeste europeo y Australia, la cirrosis alcohólica es el mayor contribuyente a la prevalencia total de cirrosis. En países como Asia donde el consumo de alcohol es bajo, los virus hepatotrópicos (HBV y HCV) son los mayores contribuyentes. Con tan enorme proporción de la población mundial potencialmente en riesgo, la prevención debe ser una meta de la atención en salud.

Se calcula que aproximadamente 25.000 personas en los Estados Unidos murieron por enfermedad hepática en 1998, colocando la enfermedad como la 10ª causa de muerte.⁸ Ese año, la enfermedad crónica hepática tuvo un índice de mortalidad asociada de 19,6 por 100.000 habitantes, para personas de edad comprendida entre 45 y 64 años y fue la 7ª causa de muerte. Más específicamente, el índice de mortalidad para enfermedad crónica hepática en hombres blancos de edades comprendidas entre 45 y 64 años, fue de 28,2 por 100.000 habitantes y la enfermedad crónica hepática fue la cuarta causa de muerte en este grupo.

El trasplante ortotópico de hígado ofrece una terapia definitiva para la enfermedad hepática descompensada.⁹ Sin embargo, el número de órganos cadavéricos disponibles no ha estado a la altura del número de pacientes en aumento que esperan trasplante de hígado. Esta discrepancia ha creado la situación crítica actual en la que un 15% a 20%

de los pacientes que esperan trasplante ortotópico de hígado mueren antes de que haya un órgano disponible.

Causas de las enfermedades hepáticas

El consumo de alcohol y la hepatitis viral son las causas más comunes de cirrosis. Otras causas incluyen, la deficiencia de α 1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerótica primaria.

Consumo de alcohol

Se calcula que unos 15 millones de personas en los Estados Unidos tienen algún trastorno causado por el uso de alcohol. Cerca de 3 millones (20%) de éstos padecen daño hepático alcohólico.¹⁰ Sin embargo, los problemas relacionados con el alcohol pueden ser difíciles de reconocer en la práctica clínica.¹¹

La cantidad de alcohol necesaria para causar cirrosis difiere según el sexo y el estado nutricional pero, en general, se puede desarrollar cirrosis con dos a cuatro tragos diarios durante 10 años. Más específicamente, se ha estimado que se desarrolla cirrosis en mujeres que consumen 20 gramos de alcohol por día durante 5 a 10 años y en hombres que consumen 40 g por día en el mismo período. (Una lata de 200 cc de cerveza, un vaso de vino de 64 cc y un trago de 24 cc de alcohol destilado contienen, cada uno, entre 10 y 20 gramos de alcohol). La infección crónica por HBV o HCV aumenta sustancialmente el riesgo de cirrosis en aquellas personas que toman alcohol regularmente.

Datos epidemiológicos convincentes sugieren una fuerte asociación entre el consumo de alcohol y la mortalidad por cirrosis. Entre 1906 y 1934, el consumo anual *per cápita* descendió desde 9,8 litros a 3,7 litros como resultado de las leyes de prohibición creadas por el gobierno estadounidense. Esta disminución en el consumo de alcohol fue seguida por una disminución significativa en la mortalidad por cirrosis hepática. El índice de mortalidad debido a cirrosis se redujo de 16 muertes por cada 100.000 habitantes antes de la prohibición, a 8 muertes por 100.000 durante la prohibición y durante varias décadas después que se levantaron las leyes de prohibición.

Un aumento subsecuente en el índice de mortalidad debido al consumo de alcohol no se hizo inmediatamente aparente durante varias décadas después de la prohibición, ya que se requieren de 15 a 20 años de consumo intenso de alcohol, antes de que ocurra una morbilidad y mortalidad hepática seria. Entre 1950 y 1973, el índice de mortalidad causado por cirrosis inducida por alcohol aumentó de 8,5 muertes por 100.000 habitantes a 14,9 muertes por cada 100.000 habitantes (**Figura 1**). Este aumento tuvo lugar paralelamente con un aumento en el consumo de alcohol total en

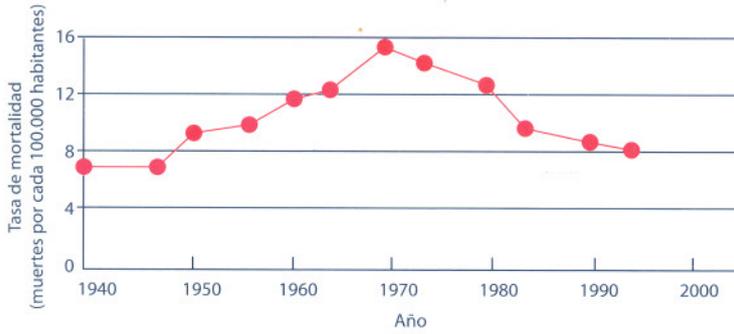


Figura 1.

los Estados Unidos. Durante los últimos 20 años, se ha producido una divergencia entre el índice de mortalidad por cirrosis y el consumo de alcohol total. Mientras el consumo de alcohol ha permanecido estable, el índice de mortalidad por cirrosis y de enfermedad hepática crónica ha disminuido. Las razones posibles para esta discrepancia incluyen el aumento reportado por contribuyentes no alcohólicos, como las hepatitis virales coexistentes, cuando se determinan los índices de mortalidad total debido a cirrosis.¹²

Virus hepatotrópicos

La infección por virus hepatotrópicos (HBV y HCV) representa la segunda causa principal de cirrosis, pero es respon-

sable de la mayoría de las causas de trasplante ortotópico de hígado en los Estados Unidos.

Hepatitis B. Cerca de 1 millón a 1,25 millones de personas en los Estados Unidos están infectados con HBV.¹³ Se estima que en el mundo, entre 1 y 2 millones de personas mueren anualmente por enfermedad hepática asociada con hepatitis B, con una prevalencia de infección distribuida variablemente (Tabla 1). Según estimativos, del 12% al 20% de los pacientes con hepatitis B crónica progresan a cirrosis en cinco años.

El riesgo de infección por HBV depende de la edad en el momento de la adquisición de infección aguda. En un adulto inmunocompetente, el riesgo de hepatitis B crónica es de cerca del 5%, mientras que el riesgo es de 50% en un niño joven y de 90% en un recién nacido. Aunque el progreso de hepatitis B crónica a cirrosis se puede detener con terapia antiviral en muchos pacientes, la prevención de la infección inicial por HBV elimina la necesidad de la terapia como carga de una evaluación posterior.

La transmisión sexual es la ruta principal de diseminación de HBV en los países desarrollados. En áreas endémicas en el mundo, la transmisión perinatal e infantil es más común. Por tal razón, tanto la introducción de la vacuna contra hepatitis B, como la implementación de programas de inmunización

Tabla 1

Prevención primaria de la cirrosis

Prevalencia

Baja
(0,1% a 2% de la población)

Virus de la hepatitis B

Australia
Nueva Zelanda
Norte América
Partes de Sur América
Europa Occidental

Virus de la hepatitis C

Australia
Brasil
México
Medio Oriente
Norte América
Rusia
Europa Occidental

Intermedia
(2% a 5% de la población)

Medio Oriente
Partes de Centro y Sur América
Europa del Sur y Oriental
Asia occidental incluido el subcontinente hindú

Asia
Filipinas
Partes de Sur América

Alta
(5% a 20% de la población)

Cuenca del Amazonas
Zona ártica
Asia al oriente del subcontinente hindú
Asia Menor
Caribe
Cuenca del Pacífico
Partes de Europa Oriental

Egipto

contra hepatitis B en niños, han contribuido a disminuir el número de nuevos casos de HBV en Estados Unidos.¹⁴ La vacuna contra la hepatitis B, usada para disminuir el índice de transporte en la población general, también ha reducido la incidencia de carcinoma hepatocelular en áreas endémicas en el mundo, como en Taiwán.¹⁵

A nivel mundial, cerca de 15 millones de personas, o el 5% de los portadores de HBV, están coinfectados con el virus de hepatitis D (HDV), que es un virus hepatotrópico que requiere de la presencia de HBV, para causar la enfermedad. Los índices de cirrosis se aceleran en personas coinfectadas con HBV y HDV. La clave para evitar los efectos de la infección con HDV es su prevención inicial. Eso significa que, estrategias dirigidas a reducir la incidencia de hepatitis B, como la vacuna y cambios en el comportamiento, que reduzcan la transmisión sexual y exposición a agujas contaminadas en usuarios que se inyectan drogas, puedan reducir la incidencia de infección por HDV. Recientemente, el uso de estas protecciones públicas ayudó a reducir rápidamente la incidencia de infección por HDV en Italia.¹⁶

En la **tabla 2** se enumeran los candidatos para vacuna de hepatitis B.¹⁷ El desarrollo de pruebas serológicas y vacunas efectivas ha hecho que el tamizaje, inmunización y eliminación de nuevos casos de hepatitis B sea una labor posible.

Hepatitis C. Cerca de 4 millones de personas en los Estados Unidos están infectadas con HCV.¹⁸ Los índices mundiales de prevalencia se muestran en la **tabla 1**. El HCV progresa a hepatitis crónica en el 85% de los casos y a cirrosis en el

20%. Sin embargo, el tiempo promedio para el progreso a cirrosis es de cerca de 20 años. Los factores asociados con el progreso de enfermedad hepática relacionada con la hepatitis C incluyen alcoholismo crónico y coinfección con HBV.

La importancia relativa de las diferentes exposiciones asociadas con transmisión HCV ha cambiado durante la pasada década, debido a la implementación de medidas de seguridad de salud pública. Por ejemplo, la transfusión de sangre fue el único factor de riesgo mayor para infección por HCV hasta 1990, fecha en la cual se inició el tamizaje de donantes para anticuerpos HCV. Este factor de riesgo se ha eliminado casi totalmente y es responsable en la actualidad de sólo una minoría de casos de hepatitis C.¹⁹ El riesgo de infección por HCV es de 1 en 10.000 unidades de sangre transfundida, comparado con el riesgo de transmisión de HIV de 1 en 500.000 unidades.

El uso de drogas inyectadas es responsable, hoy en día, de más de la mitad de los casos de hepatitis C y es la ruta más común para adquirir infección por HCV. Este segmento tiene tendencia a aumentar en el futuro cercano, ya que una gran cohorte de personas infectadas con HCV en los años 60's y 70's buscaban atención médica a causa de la consciencia de hepatitis C creada por los medios. Estas personas se infectaron en su mayoría, como resultado de compartir agujas mientras experimentaban inyectándose drogas. La eficiencia de la transmisión por esta vía se demostró en un estudio que encontró anticuerpos séricos a HCV en casi dos terceras partes de los usuarios de drogas inyectadas, que las usaron durante un año o menos.²⁰

Una vez que las personas se infectan con HCV, se debe observar abstinencia total de alcohol. El alcohol actúa de manera sinérgica con la infección por HCV para causar daño hepático.^{21,22} Desafortunadamente, no se ha desarrollado todavía una vacuna efectiva debido a la extensa diversidad genética entre las diferentes variedades de HCV.²³ Si los pacientes se abstienen y no hay otros candidatos apropiados diferentes, la terapia antiviral puede prevenir el progreso a cirrosis, como se observa con la hepatitis B.

Conclusión

A través de los años, ha sido cada vez más aparente que la cirrosis es un asunto importante de salud pública. Afecta adversamente a muchas personas en los años más productivos de su vida. Afortunadamente, puesto que las causas más importantes de la cirrosis están relacionadas con comportamientos de estilo de vida, como consumo de alcohol, uso de drogas inyectadas y sexo no protegido, la mayoría de los casos de cirrosis es previsible.⁵ Para reducir el impacto de la cirrosis en la salud pública, se necesitan programas

Tabla 2

Candidatos de alto riesgo para inmunización contra hepatitis B

- Personas con más de un compañero sexual
- Personas con un diagnóstico de enfermedad sexualmente transmitida
- Hombres que tienen sexo con hombres
- Grupo familiar y compañeros sexuales de una persona con hepatitis B
- Trabajadores de la salud y seguridad pública
- Cuerpo administrativo y clientes de instituciones de personas inhabilitadas en desarrollo
- Receptores de ciertos productos sanguíneos
- Usuarios que se inyectan drogas
- Pacientes en diálisis
- Niños nacidos de madres que han tenido infección por virus de la hepatitis B
- Niños e hijos de inmigrantes de áreas con altos índices de infección por virus de la hepatitis B

de prevención primaria que hagan énfasis en estimular la abstinencia de alcohol, reducir los comportamientos de alto riesgo para la infección por hepatitis viral, y vacunas contra hepatitis B. Si la cirrosis llega a ser una prioridad de salud pública nacional, se puede lograr con estos esfuerzos un impacto dramático en su prevención.

Referencias

- Galambos JT. Cirrhosis. Philadelphia: Saunders, 1979:1-2.
- Schaffner F, Sieratzki JS. The early history of cirrhosis. In: Boyer JL, Bianchi L, eds. Liver cirrhosis. Lancaster, England: MTP Press Ltd, 1986:57-72.
- Arthur MJ. Mechanisms of progression and regression of liver fibrosis. In: Okita K, ed. Liver cirrhosis. Tokyo: Springer, 2001:1-9.
- Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7(1):122-8.
- Rothenberg RB, Koplan JP. Chronic disease in the 1990s. *Annu Rev Public Health* 1990; 11:267-96.
- Giarelli L, Melato M, Laurino L, et al. Occurrence of liver cirrhosis among autopsies in Trieste. *IARC Sci Publ* 1991;(112):37-43.
- Graudal N, Leth P, Mårbjerg L, et al. Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Intern Med* 1991;230(2):165-71.
- Centers for Disease Control and Prevention. Death rates for 72 selected causes, United States, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, and 1998. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/dataawh/statab/unpubd/mortabs/gmwk250.htm>. Accessed Nov 17, 2003.
- Saab S, Han SH, Martin P. Liver transplantation: selection, listing criteria, and preoperative management. *Clin Liver Dis* 2000;4(3):513-32.
- Eighth special report to the US Congress on alcohol and health. Washington, DC: US Depart of Health and Human Services; 1993: 1-35.
- Saitz R, Mulvey KP, Plough A, et al. Physician unawareness of serious substance abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997;23(3):343-54.
- Roizen R, Kerr WC, Fillmore KM. Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United States, 1949-94: trend analysis. *BMJ* 1999;319(7211):666-70.
- García G, Petrovic LM, Vierling JM. Overview of hepatitis B and transplantation in the hepatitis B patient. *Semin Liver Dis* 2000;20 Suppl 1:3-6.
- Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunizations Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991;40(RR-13):1-25.
- Chang M-H, Chen C-J, Lai M-S, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(26):1855-9.
- Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):824-7.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases. Viral hepatitis B. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033405.htm>. Accessed May 23, 2003.
- Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997;1:559-68.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996;334(26):1685-90.
- Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996;86(5):655-61.
- Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28(3):805-9.
- Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(5):1115-20.
- Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995;15(1):41-63.

Reproducido con autorización de Postgraduate Medicine, una publicación de The McGraw-Hill Companies, Inc.

MEDICAL News



Nuevo estudio en Japón confirma que la utilización de terapia antiinflamatoria disminuye la tasa de mortalidad por asma

La iniciativa global para el asma (de la sigla en inglés GINA, Global Initiative for Asthma) fue actualizada en 2002; otras guías de manejo del asma han sido introducidas, con el fin de mejorar el cuidado de los pacientes y proporcionar el control

óptimo de la enfermedad a largo plazo. Se ha demostrado que el correcto uso de estas guías lleva a mejorar el cuidado de los pacientes. A principios de la década de los 90, dos estudios extensos (el estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez