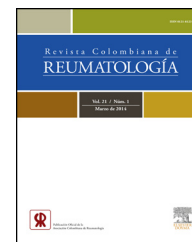




# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Editorial

## El hígado en reumatología

## The liver in rheumatology



El hígado es una glándula con miríadas de funciones y en términos de sofisticación biológica solo es ligeramente excedido por el cerebro<sup>1</sup>. Está localizado estratégicamente para recibir la mayoría de los antígenos que ingresan al organismo a través de la sangre del sistema digestivo y, por tanto, participa activamente como un gran órgano inmunológico contra patógenos<sup>2</sup>. Es afectado por enfermedades mediadas inmunológicamente, siendo las más importantes la cirrosis biliar primaria (CBP) y la hepatitis autoinmune (HA). Diversas entidades sistémicas lo comprometen, destacándose, hoy día, el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus que inducen enfermedad hepática no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica, que pueden ocasionar fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>3</sup>. La esteatohepatitis no alcohólica es la principal causa de elevación de aminotransferasas y la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica es, actualmente, una de las principales indicaciones para trasplante hepático en el mundo<sup>4</sup>. Múltiples enfermedades reumáticas también afectan al hígado con frecuencia variable pero no lo impactan gravemente, siendo la cirrosis y la falla hepática muy raras por estas entidades<sup>5</sup>. En este número de la revista se publica una excelente y completa revisión sobre el compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas, realizada por el doctor Betancur y su grupo de la Fundación Valle de Lili, de Cali<sup>6</sup>. Los autores llaman la atención sobre la importancia de descartar compromiso hepático en diversas entidades reumatológicas, así como también por los medicamentos frecuentemente utilizados<sup>6</sup>.

Analizando la concomitancia de las alteraciones hepáticas con las enfermedades manejadas por el reumatólogo, hay 2 aspectos que deben destacarse en estas asociaciones, y la visión del gastroenterólogo o hepatólogo puede dirigirse desde el otro ángulo del problema. Tomaremos como ejemplos las 2 enfermedades inmunológicas hepáticas más importantes, la CBP y la HA para destacar lo que consideramos puntualmente de impacto.

La CBP es una enfermedad de causa desconocida que produce destrucción progresiva de los ductos biliares intra-hepáticos que, además, es más frecuente en mujeres<sup>7</sup>. Característicamente los pacientes tienen colestasis, manifestada por prurito, xantomas, xantelasmas, déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y marcada elevación de la fosfatasa alcalina (FA)<sup>7,8</sup>. También pueden tener elevación leve de aminotransferasas. La CBP se asocia a cualquier enfermedad autoinmune siendo las más frecuentes el síndrome de Sjögren, CREST, síndrome de Raynaud, artritis reumatoide, trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica<sup>8</sup>. También puede asociarse con otras entidades<sup>9</sup> como dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerodermia<sup>10</sup>. Con base en estas asociaciones, el perfil hepático es fundamental en reumatología por 2 aspectos: cómo interpretarlo y cuándo solicitarlo.

El perfil hepático básico, mal llamado «pruebas de función hepática», consta de: aminotransferasas (ALT, AST), FA, bilirrubinas, albumina y tiempo de protrombina<sup>11</sup>. El valor normal de las aminotransferasas ha sido motivo de debate. En Corea se estableció que el valor normal de las aminotransferasas es 20 UI/L para mujeres y 30 UI/L para hombres<sup>12</sup>. Los hombres con valores por encima de esos niveles progresivamente tienen mayor riesgo de muerte por enfermedades hepáticas. Con valores entre 30 y 39 UI/L, el riesgo es 8 (IC95%: 6,6-9,8) y con 40-49 UI/L, el riesgo de muerte por enfermedades hepáticas es de 25,7 (IC95%: 20,3-32,5)<sup>12</sup>. En las mujeres con valores entre 20-29 UI/L el riesgo es de 3,3 (IC95%: 1,7-6,4) y con 30-39 UI/L, el riesgo de muerte por enfermedad hepática es de 18,2 (IC95%: 8,1-40,4). En EE. UU. los valores establecidos como normales son similares, 19 UI/L para mujeres y 30 UI/L para hombres<sup>13</sup>. Estos valores son inferiores a 40 UI/L que tradicionalmente se ha considerado el límite superior normal en muchos sitios, incluido nuestro medio. Las elevaciones de aminotransferasas menores de 5 veces muestran hepatitis crónica y cuando se elevan de manera persistente más

de 15 veces el diagnóstico probable es hepatitis aguda, aunque en las obstrucciones de la vía biliar por cálculos también se pueden elevar de manera similar pero transitoriamente<sup>14</sup>. Así, las aminotransferasas son marcadores de necrosis o inflamación del hígado, es decir; de hepatitis. El otro patrón que se identifica es el patrón colestásico, cuyo marcador es la FA, la cual se considera elevada cuando es de 1,5 veces el límite superior normal<sup>15</sup>. En casos de duda sobre el origen de la elevación de la FA (hepática o de origen óseo), se solicita 5-nucleotidasa o gamma glutamil-transpeptidasa (> 3 veces el límite superior)<sup>15</sup>. Si hay elevación de cualquiera de estas 2, la FA elevada es de origen hepático<sup>11,15</sup>. Colestasis significa dificultad para que la bilis o sus componentes lleguen al duodeno y puede ser intrahepática o extrahepática (obstrucción biliar). Para establecer si la colestasis es extrahepática o intrahepática se necesitan estudios de imágenes, iniciando con ecografía hepatobiliar, pero la precisión de esta es del 50% o menos, por lo cual, si existen dudas, se deben solicitar exámenes más exactos como la colangiografía por resonancia o la endosonografía biliopancreática<sup>11</sup>. Si estos exámenes no encuentran obstrucción biliar, se concluye que la colestasis es intrahepática, la cual se debe seguir estudiando con biopsia hepática para determinar la etiología de la misma<sup>11</sup>.

Cuando hay elevación tanto de aminotransferasas como de FA, se considera que el patrón predominante es de colestasis si la relación ALT/FA es < 2<sup>11</sup>.

La bilirrubina total normal tiene un valor máximo de 1 mg%. Cuando la bilirrubina total es normal y la bilirrubina directa es de 0,4mg% o más, lo más probable es que exista enfermedad del hígado<sup>11</sup>. Cuando la bilirrubina total está elevada, hay predominio de bilirrubina directa cuando esta es superior al 30% del total y predomina la indirecta cuando esta es de más del 80% del total<sup>11</sup>. En este último caso, los diagnósticos probables son enfermedad de Gilbert o hemólisis<sup>11</sup>. Cuando las proporciones para cada una de las bilirrubinas no son las señaladas, se considera que la hiperbilirrubinemia es de origen mixto.

Con respecto a la HA y al LES, la mayor dificultad es establecer si se trata de HA con manifestaciones de LES o un LES con HA asociada. Para muchos autores esta última combinación es inusual<sup>5,16,17</sup>, como también lo anota el grupo de Cali<sup>6</sup>. Esta distinción no es fácil, ya que ambas entidades comparten lo siguiente: más frecuentes en mujeres, hay poliartralgias, anemia hemolítica, hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares positivos, antinúsculo liso positivo y respuesta favorable a los esteroides. No obstante la gran similitud, se puede considerar que se trata de HA en LES cuando los pacientes tienen las características de esta última entidad: rash malar, úlceras orales, serositis, nefropatía y disminución del complemento<sup>18,19</sup>. Para considerar que se trata de HA con manifestaciones de LES, se necesita biopsia hepática<sup>18,19</sup>, la cual mostrará las alteraciones típicas de la HA<sup>20</sup> que son: hepatitis de interface (infiltrado linfoplasmocitario del tracto portal, destrucción de la placa limitante y extensión de células mononucleares en el lóbulo hepático), células plasmáticas, rosetas de hepatocitos y emperipolesis (penetración de una célula intacta dentro de otra célula más grande).

El término «hepatitis lupoides» debe descontinuarse porque esa entidad no existe. Se utilizó para describir a pacientes con

HA florida, no pacientes con LES<sup>21</sup>. Finalmente, ¿cuándo se considera que un reumatólogo debe pedir un perfil hepático? La respuesta es: siempre que vea a un paciente con enfermedades reumáticas para determinar si existe un patrón de hepatitis o colestasis, especialmente en pacientes con artritis reumatoide, CREST, etc., los cuales pueden tener FA elevada, en cuyo caso lo más probable es que se trate de CBP con enfermedades reumáticas asociadas y el diagnóstico lo establecerá con anticuerpos antimitocondriales y el estadio de la misma se hará con la biopsia del hígado<sup>7,8</sup>. El diagnóstico oportuno impactará la enfermedad al iniciar pronto la administración de ácido ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg<sup>7,22</sup>. El beneficio de adicionar budesonida cuando el ácido ursodesoxicólico no mejora, es controvertido y faltan estudios<sup>7,22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Otero W, Sierra F. El hígado en cirugía. *Rev Col Gastroenterol*. 2003;18:230-9.
- Selmi C, Mckay IR, Gershwin ME. The immunological milieu of the liver. *Sem Liver Dis*. 2007;27:129-39.
- Schneier AT, Citti CC, Dieterich DT. Management and diagnosis of fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;26:1-13.
- Burra P, Germani G. Orthotopic liver transplantation in non alcoholic fatty liver disease patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9:210-6.
- De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver Abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:543-51.
- Betancur JF, Jiménez DF, Bonilla-Abadía F, Tobón GJ. Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Col Reumatología*. 2015.
- Momah N, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014:427-33.
- Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3313-27.
- Bassendine MF. Primary biliary cirrhosis. En: Dooley JS, Lock ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editores. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. Wiley-Blackwell; 2011. p. 329-41.
- Norman GL, Bialeck A, Encabo S, Butkiewicz B, Wiechowska-Kozłowska A, Brzosko M, et al. Is prevalence of PBC underestimated in patients with systemic sclerosis? *Dig Liv Dis*. 2009;41:762-4.
- Otero W, González M. Enfoque del paciente icterico. En: Alvarado J, Otero W, Archiva P, Rojas E, editores. *Gastroenterología y hepatología*. 2.ª ed Bogotá: Editorial Médica Celsus; 2006. p. 341-53.
- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:983-6.
- Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology*. 2012;55:447-54.
- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1367-84.
- Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis*. 2012;16:183-98.
- Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:123-9.

17. Takahashi A, Abe K, Saito R, Iwadate H, Okai K, Katsushima F, et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 2013;52:1461-5.
18. Efe C, Ozaslan E, Nasiroglu N, Tunca H, Purnak T, Altiparmak E. The development of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome during the course of connective tissue diseases: Report of three cases and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2417-21.
19. Efe C, Purnak T, Ozaslan E. Systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis. *Rheumatol Int.* 2011;31:419.
20. Czaja AJ. Diagnosis and management of hepatitis autoimmune. *Clin Liver Dis.* 2015;19:57-79.
21. Hodgson HJF. The liver in systemic disease. En: Dooley JS, Lock ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editores. *Sherlock's Diseases of the liver and biliary system.* Wiley-Blackwell; 2011. p. 615-31.
22. Flores A, Mayo MJ. Primary biliary cirrhosis in 2014. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:245-52.

William Otero R  
Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, miembro honorario de la Sociedad Venezolana de Endoscopia Digestiva, miembro honorario de la Sociedad Dominicana de Gastroenterología  
Correo electrónico: [waoteror@gmail.com](mailto:waoteror@gmail.com)

9 de marzo de 2015

10 de marzo de 2015

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.03.002>

0121-8123/© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.