

## Expertos Invitados

### ● LA EVALUACION DE LA LESION DE ORGANO BLANCO POR RADIOGRAFIA DE TORAX EN PACIENTES HIPERTENSOS ES UN METODO COSTOEFECTIVO



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Brian Lindsay Rayner**

Director, Division of Hypertension, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

#### Introducción

La evaluación del daño del órgano blanco (DOB) en pacientes hipertensos provee importante información en relación con la gravedad de la hipertensión y el riesgo cardiovascular.<sup>1</sup> Los marcadores más comúnmente utilizados son la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) determinada por electrocardiograma (ECG) o ecocardiografía, la microalbuminuria, la elevación leve de los niveles séricos de creatinina, la retinopatía hipertensiva y el engrosamiento de la íntima-media carotídea.<sup>1</sup> La radiografía de tórax no se menciona en las principales pautas de evaluación de la hipertensión como una herramienta para el cálculo del DOB en pacientes hipertensos, aunque este estudio sea considerado importante para la valoración de pacientes con otras enfermedades cardíacas.

En nuestra clínica de hipertensión, la radiografía de tórax es realizada de rutina a los pacientes nuevos, y notamos que muchos de ellos con hipertensión más grave presentan el índice cardiotorácico aumentado y dilatación del botón aórtico. Una búsqueda en Medline realizada en 2004 reveló que no existían estudios que evaluaran la dilatación de la aorta torácica por radiografía de tórax en poblaciones de individuos hipertensos, aunque varios estudios comunicaron la dilatación de la raíz aórtica evaluada por ecocardiografía en pacientes con HVI e hipertensión.<sup>2-6</sup> Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la ecocardiografía no está disponible para el profesional de atención primaria ni para los especialistas en hipertensión. Nosotros investigamos la utilización de la radiografía de tórax en la evaluación del DOB en pacientes hipertensos y publicamos nuestros hallazgos en el American Journal of Hypertension.<sup>7</sup>

#### Sinopsis de nuestra publicación previa

El diámetro aórtico se midió desde el borde lateral de la tráquea al extremo distal del botón aórtico, en una radiografía de tórax centrada y libre de enfermedad que pudiera causar cualquier desviación de la tráquea con respecto a la línea media. El índice cardiotorácico se midió de manera rutinaria. Se evaluaron 72 pacientes hipertensos y 77 individuos normotensos de similar edad y sexo. La diferencia en el diámetro del botón aórtico entre pacientes normotensos e hipertensos fue significativa (3.28 cm contra 3.69 cm, respectivamente,  $p < 0.0001$ ). El diámetro del botón aórtico se correlacionó significativamente con la edad en pacientes normotensos e hipertensos, la presión sistólica y diastólica, la raíz aórtica evaluada por ecocardiografía y todos los marcadores de DOB

excepto el voltaje del ECG. El índice cardiotorácico se correlacionó significativamente con la edad y otros marcadores de DOB, pero no con la tensión arterial. Los análisis de regresión múltiple revelaron que sólo el índice cardiotorácico ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.02$ ) y el voltaje del ECG ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.00005$ ) se correlacionaron independientemente con la masa ventricular izquierda. Nuestra sugerencia fue que un diámetro del botón aórtico  $> 3.6$  cm debería considerarse un marcador de DOB en pacientes hipertensos.

### **Nuevos datos e información**

Desde la publicación de nuestro trabajo, en una búsqueda en Medline sólo encontramos un estudio posterior relacionado con este tema. Cuspidi y col. examinaron la relación de la dilatación de la raíz aórtica evaluada por ecocardiografía con el DOB cardíaco y extracardiaco en pacientes hipertensos.<sup>8</sup> Fueron incluidos en el estudio 3 366 pacientes hipertensos en tratamiento y sin tratamiento. Se definió como dilatación de la raíz aórtica una medida  $> 4$  cm en hombres y  $> 3.8$  cm en mujeres, lo que fue visto en el 8.5% de los varones y el 3.1% de las mujeres.

En comparación con los pacientes sin dilatación de la raíz aórtica, el grupo con dilatación era de mayor edad, tenía presión diastólica más elevada y más individuos con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. También fue significativamente mayor la prevalencia de HVI, engrosamiento de la íntima-media carotídea, placas y microalbuminuria. De acuerdo con un análisis de regresión logística, la HVI, la aterosclerosis carotídea, el sobrepeso y el síndrome metabólico fueron los principales predictores independientes de la dilatación de la raíz aórtica en toda la población. Los autores concluyen que la dilatación de la raíz aórtica parece ser un marcador útil de riesgo cardíaco elevado relacionado con el DOB.

Aunque en el estudio previamente descrito la dilatación de la raíz aórtica se midió por ecocardiografía y en nuestro trabajo la dilatación del botón aórtico se midió por radiografía de tórax, encontramos una correlación muy significativa entre las medidas de la raíz aórtica y del botón aórtico ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.002$ ). Esto significa que las observaciones de Cuspidi y col. amplían y consolidan el hallazgo de nuestro estudio inicial. Existen importantes similitudes entre ambos estudios. En primer lugar, ambos encontraron asociaciones similares entre HVI y presión arterial diastólica y diferencias fundamentalmente relacionadas con el tipo de DOB evaluado. En nuestro estudio encontramos correlaciones significativas entre  $1/\text{creatinina}$  y retinopatía, lo que no fue evaluado en el estudio de Cuspidi. Por el contrario, ellos mostraron correlaciones significativas con el grosor de la íntima-media carotídea, la placa aterosclerótica, la microalbuminuria, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, que no fue evaluado en nuestro estudio. Además, Cuspidi y col. pudieron demostrar por análisis de regresión logística la relación independiente de la dilatación de la raíz aórtica con la HVI, aterosclerosis carotídea, sobrepeso y síndrome metabólico. La dilatación del botón aórtico evaluada por radiografía de tórax en nuestro estudio no alcanzó probablemente niveles significativos por el escaso tamaño de la muestra.

### **Importancia de la dilatación de la aorta torácica en pacientes hipertensos**

Ahora queda claro que la dilatación de la aorta torácica evaluada tanto por la dilatación de la raíz aórtica mediante ecocardiografía como por la dilatación del botón aórtico por radiografía de tórax, es un importante marcador de DOB. Además, los límites de la anormalidad están íntimamente correlacionados: más de 3.6 cm para el botón aórtico, y una raíz aórtica  $> 3.8$  cm en las mujeres y  $> 4$  cm en los hombres.

La radiografía de tórax provee también información importante sobre el índice cardiotorácico (un marcador independiente para HVI), coartación aórtica, insuficiencia cardíaca, calcificación aórtica, calcificación de la válvula aórtica y complicaciones relacionadas con el hábito de fumar, como el enfisema.

En conclusión, se sugiere una mayor utilización de la radiografía de tórax para evaluar pacientes hipertensos con presunto daño de órgano blanco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
2. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996; 28:47-52.
3. Bella JN, Wachtell K, Boman K, et al. Relation of left ventricular geometry to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2002; 89:337-41.
4. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54:69-73.
5. Iarussi D, Caruso A, Galderisi M, et al. Association of left ventricular hypertrophy and aortic dilation in patients with thoracic aortic dissection. *Angiology* 2001; 52:447-55.
6. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2001; 37:1229-35.
7. Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph. A useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:507-10.
8. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens* 2006; 24:573-80.

---

## ● LA FIBROSIS HEPÁTICA PUEDE REVERTIRSE CON EL TRATAMIENTO ADECUADO

Columnista Experto de SIIC  
Dr. Hin Hin Ko

Internal Medicine Year-3 Resident. Internal Medicine., Vancouver, Canadá

### Introducción

A pesar de que las enseñanzas clásicas de las facultades de medicina han sostenido históricamente que la cirrosis es irreversible, el concepto de regresión de la fibrosis en la cirrosis no es una idea exclusivamente contemporánea. En 1979, Pérez Tamayo introdujo la hipótesis de que "todos los modelos experimentales de cirrosis (animales y humanos) son reversibles siempre que el agente desencadenante se discontinue y se otorgue el tiempo suficiente".<sup>1</sup> Durante los últimos años aumentó el número de indicios que sugieren una posible regresión de la fibrosis avanzada, comprobada histológicamente, con el tratamiento exitoso de la enfermedad hepática crónica subyacente, incluso en pacientes con cirrosis.

Este trabajo comenzará con una breve discusión de la patogénesis de la fibrosis hepática, seguida de la aclaración de los términos inversión y regresión de la cirrosis. Finalmente, se revisarán los datos sugestivos de inversión de la fibrosis y la cirrosis en pacientes con hepatitis B y C en tratamiento.

### Patogénesis de la fibrosis hepática

La fibrosis hepática representa el resultado final común de la mayoría de las lesiones hepáticas crónicas. La activación de las células estrelladas del hígado es el evento dominante en la fibrogénesis hepática. La fibrosis tiene lugar cuando una lesión crónica activa estas células, convirtiéndolas en miofibroblastos proliferativos y fibrogénicos. Como resultado se secretan y

depositan de manera excesiva proteínas de la matriz. Normalmente, estas proteínas son degradadas por las metaloproteinasas de la matriz; sin embargo, durante las fases de fibrogénesis, las células hepáticas estrelladas activadas secretan inhibidores de las metaloproteinasas, los cuales no sólo inhiben la degradación de las proteínas de la matriz sino que también favorecen la fibrosis.<sup>2</sup> Como la fibrogénesis es un proceso dinámico, la inversión de la fibrosis y la remodelación hepática deberían, en teoría, producirse cuando el estímulo inductor se retira.<sup>3</sup>

### **“Inversión” y “regresión” de la cirrosis**

La clarificación de los diferentes términos, inversión y regresión de la cirrosis, es esencial cuando se discute sobre la fibrosis hepática. La frase “inversión de la cirrosis” implica una restauración completa de la arquitectura normal del hígado luego de que la cirrosis se ha establecido, concepto que provoca algo de escepticismo entre los expertos en la materia. En cambio, “regresión de la fibrosis” es un término preferible y que tiende menos a la confusión. Simplemente indica una disminución en el contenido de fibrosis sin cuantificar el grado de regresión y sin sugerir que la histología ha vuelto a lo normal.<sup>2</sup> Otro concepto igualmente importante es la “estasis de la fibrosis” o falta de progresión de la fibrosis en los pacientes cirróticos en tratamiento.

### **Evidencia de regresión de la fibrosis o de la cirrosis**

En todo el espectro de las enfermedades crónicas del hígado se han presentado pruebas clínicas sobre la regresión de la fibrosis y de la cirrosis, incluso en hepatitis virales, hepatitis autoinmunes<sup>4</sup> y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).<sup>5,6</sup> En la hepatitis viral, la mejoría de la fibrosis con el tratamiento, fue informada en varios estudios con pacientes tanto con hepatitis B como con hepatitis C.

#### *Regresión de la fibrosis hepática en la hepatitis B*

Son cada vez más los hallazgos que sugieren que el tratamiento de la infección subyacente en la hepatitis B crónica permite la reducción significativa de la inflamación hepática, la remodelación favorable de la arquitectura hepática y la inversión de la fibrosis cirrótica. En sus estudios, Dienstag y col. demostraron que 3 años de tratamiento con lamivudina resultaron en la mejoría histológica de 35 de 63 pacientes (56%) con antígeno HBe positivo.<sup>7</sup> De los 11 pacientes que tenían cirrosis al inicio, 8 experimentaron mejoría en la fibrosis; con una puntuación en el índice de actividad histológica (IAH) para fibrosis que pasó de 4 a 3, con 3 pacientes que experimentaron una regresión dramática a un IAH de fibrosis de 0 o 1.

Resultados similares se informaron en la población asiática. Usando los criterios del sistema de puntuación de Knodell, Yuen y col. informaron que un año de tratamiento con lamivudina resultó en una mejoría histológica de más de 2 en la puntuación necroinflamatoria, en 37 de 67 pacientes (55.2%) con antígeno HBe positivo (55% de los pacientes que presentaban las mutaciones YMDD y 57.1% de los que no las presentaban).<sup>8</sup> La necroinflamación del hígado mejoró luego del tratamiento con lamivudina independientemente de las mutaciones YMDD que causan resistencia a la lamivudina. De los 25 pacientes que fueron tratados de manera continua con lamivudina y a los cuales se les realizó una biopsia hepática a los 3 años de tratamiento, 14 (56%) habían mejorado la puntuación necroinflamatoria (57.9% de los que presentaban las mutaciones YMDD y 50.7% de los que no las presentaban). Más importante aun, luego de 3 años de tratamiento con lamivudina se observó mejoría en la fibrosis de 24% de los pacientes (26.3% con mutaciones YMDD y 16.7% sin éstas).

También se investigó en la población asiática el efecto de los tratamientos combinados para la fibrosis hepática. En sus estudios, Chan y col.<sup>9</sup> encontraron que 4 de los 40 pacientes (10%) que recibieron interferón pegilado y lamivudina y 4 de los 44 pacientes (9%) que recibieron lamivudina en monoterapia tenían al menos un descenso de 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria (usando el sistema de puntuación de Knodell) en las biopsias hepáticas realizadas al año de tratamiento. De manera similar, 4 de los 40 pacientes (10%) que recibieron tratamiento combinado y 2 de los 44 pacientes (5%) que recibieron lamivudina en monoterapia tuvieron un descenso de al menos 2 puntos en la puntuación de fibrosis. En comparación con el estudio

realizado por Yuen, un número menor de pacientes en tratamiento tuvo mejoría histológica al año de iniciada la terapia.

La regresión de la fibrosis y de la cirrosis también se observó en los pacientes con antígeno HBe negativo tratados con lamivudina o interferón.<sup>3,10,11</sup> Utilizando el sistema de puntuación del índice histológico de actividad (IHA), Rizzeto y col. mostraron que luego de al menos 2 años de tratamiento con lamivudina (100 mg por día), una proporción mayor de pacientes sin la mutación YMDD, 14 de 22 (64%), mantuvieron una mejoría de 2 o más puntos en el IHA al mes 24 de tratamiento. En cambio, sólo 4 de los 26 pacientes (15%) que presentaban la mutación YMDD mantuvieron dicha mejoría.<sup>11</sup> De los 18 pacientes que presentaron fibrosis en puente al inicio del tratamiento, 8 (44%) tuvieron una mejoría en la puntuación de fibrosis, incluyendo 2 pacientes con la mutación YMDD.

#### *Regresión de la fibrosis hepática en la hepatitis C*

La regresión de la fibrosis se informó en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C tratados con interferón (incluso en ausencia de respuesta virológica completa) en estadio de fibrosis F1 (fibrosis portal) a F3 (precirrosis)<sup>12</sup> e incluso en estadio de cirrosis (F4). El 29% de estos pacientes tuvieron una respuesta sostenida y el 7% no tuvieron respuesta virológica.<sup>12,13</sup> Se vieron efectos similares en pacientes que recibieron tratamiento combinado. En sus estudios, Poynard y col.<sup>14</sup> y Arif y col.<sup>15</sup> encontraron que el tratamiento combinado mejora la puntuación de fibrosis, tanto de los pacientes con respuesta virológica como de los pacientes que no la logran.

Una observación interesante fue realizada por Shiratori y col.<sup>13</sup> De los pacientes con respuesta virológica sostenida (RVS), la puntuación de fibrosis disminuyó de -0.60, cuando el seguimiento fue menor de 3 años, a -0.80 cuando el seguimiento fue mayor de 3 años. Esto sugiere la existencia de una mayor reducción de la fibrosis con el tiempo. Debido a que la fibrosis y la remodelación hepática llevan tiempo en invertirse, la biopsia usual de seguimiento a los 6 meses puede no ser suficiente para poner de manifiesto la regresión de la fibrosis.

En su estudio, Arima y col.<sup>16</sup> demostraron que en 19 de los 20 pacientes que lograron la erradicación viral, el área relativa de fibrosis hepática disminuyó luego del tratamiento con interferón, mientras que ese cambio no se observó en los pacientes que no recibieron dicho tratamiento. Lo que confirma la idea de que al eliminar el factor etiológico subyacente, la interrupción de la reacción necroinflamatoria puede resultar en una mejoría de la fibrosis hepática.

#### **Conclusión**

La fibrosis hepática, alguna vez pensada como irreversible, en particular en el contexto de la cirrosis hepática, puede sufrir cambios dinámicos en respuesta a la terapia, incluso en los pacientes sin respuesta virológica al tratamiento antiviral. Los tratamientos de la hepatitis crónica subyacente no sólo reducen la inflamación hepática, sino que también pueden resultar en un remodelamiento favorable de la arquitectura hepática y en una regresión de la fibrosis cirrótica. La regresión de la fibrosis puede reflejar, al menos parcialmente, las propiedades antifibrógenas y profibróticas de los agentes terapéuticos como el interferón.

A medida que la comprensión de las vías de la fibrogénesis hepática y de regresión de la fibrosis sea más clara, los futuros objetivos de los tratamientos antivirales deberían apuntar tanto a la erradicación viral como a lograr cambios en la puntuación de fibrosis. La eficacia terapéutica podría ser juzgada mejor no sólo por la erradicación viral, sino también por la regresión de la fibrosis.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Perez Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol Annu* 14(Pt 2):182-213, 1979.
2. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis - Fact or fantasy. *Hepatology* 43(2):S82-88, 2006.
3. Yoshida EM, Ramji A, Chatur N, Davis JE, Owen DA. Regression of cirrhosis associated with hepatitis B e (HBe) antigen-negative chronic hepatitis B infection with prolonged lamivudine therapy. *Eur J Gastro & Hepatology* 16:355-58, 2004.
4. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 127:981-85, 1997.
5. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histology analysis with weight loss. *Hepatology* 39:1647-54, 2004.
6. Kral JG, Thug SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 135:48-58, 2004.
7. Dienstag J, Goldin R, Heathcote, EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SI, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 124:105-117, 2003.
8. Yuen MF, Chow DHF, Tsui K, Wong CY, Yuen CH, Wong DKH, et al. Liver histology of Asian patients with chronic hepatitis B on prolonged lamivudine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 21:841-49, 2005.
9. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS, Liew CT, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: Comparing pegylated interferon- $\alpha$ 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 142(4):240-50, 2005.
10. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, Nasseri-Moghaddam S, Merat S, et al. Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clinical Gastro and Hepatology* 2:344-47, 2004.
11. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Glodin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBe-Ag-negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 42:173-79, 2005.
12. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: A dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 116:378-86, 1999.
13. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132:517-24, 2000.
14. Poynard T, Mchutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 32:1131-37, 2000.
15. Arif A, Levine RA, Sanderson SO, Bank L, Velu RP, Mahl TC, et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Digestive Diseases and Sciences* 48(7):1425-30, 2003.
16. Arima M, Terao H, Kashima K, Arita T, Nasu M, Nishizono A. Regression of liver fibrosis in case of chronic liver disease type C: Quantitative evaluation by using computed image analysis. *Internal Medicine* 43(10):902-910, 2004.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada