

A Herrera
E Ortega
V Abril

INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas que afectan sólo al hígado son excepcionales y también las únicas que merecerían el término de *hepatitis bacterianas*. En éstas, el estudio histológico del parénquima hepático muestra necrosis celular e infiltración de los espacios porta por células polimorfonucleares, junto con grados variables de colestasis.

Es más habitual que el hígado se afecte secundariamente en el curso de numerosas enfermedades bacterianas sistémicas o de otros órganos, aunque raras veces la afectación hepática adquiere protagonismo clínico y se pone de manifiesto tan sólo por anomalías en las pruebas de función hepática. Histológicamente puede manifestarse con cambios inflamatorios leves y difusos (hepatitis reactiva inespecífica), como granulomas o en forma de abscesos piógenos.

INFECCIÓN POR SALMONELAS

La afectación hepática es frecuente sobre todo en el curso de la fiebre tifoidea, causada por *Salmonella typhi*. Una cuarta parte de los pacientes presentan hepatomegalia y en el 40% hay esplenomegalia. La mitad de los enfermos suelen presentar alteraciones de las pruebas de función hepática consistentes en un moderado aumento de las transaminasas, con fosfatasa alcalina frecuentemente normal o poco elevada. La ictericia es poco frecuente.

Las salmonelas paratíficas, aunque menos frecuentemente, pueden provocar alteraciones hepáticas idénticas desde el punto de vista clínico y biológico.

El **tratamiento** de elección es Ceftriaxona 1-2 g./día IM durante 5 días o una quinolona de 2ª generación (Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas durante 10 días, Ofloxacino, Pefloxacino). En nuestro país existe un alto porcentaje de cepas resistentes a Cloranfenicol, Ampicilina y Cotrimoxazol, lo que desaconseja su uso.

INFECCIONES POR *RICKETTSIA*

Tanto en la fiebre Q (*Coxiella burnetti*) como en la fiebre botonosa mediterránea (*Rickettsia conorii*), existe habitualmente afectación hepática, la mayoría de las veces subclínica, que se manifiesta por una elevación moderada de las enzimas de colestasis y de las transaminasas, con escaso porcentaje de pacientes ictericos.

En la fiebre Q, la hepatitis supone la principal manifestación extrapulmonar, asociándose a las formas prolongadas de la enfermedad y de forma concomitante a la forma aguda pulmonar.

La biopsia hepática en la fiebre Q muestra granulomas en anillo o "donut" muy característicos de esta enfermedad, aunque se pueden observar en algunas otras circunstancias.

El compromiso hepático en la fiebre botonosa mediterránea ha sido, sin embargo, escasamente descrito en la literatura. No obstante, se han visto lesiones granulomatosas similares a las de la fiebre Q y aproximadamente 2/3 de los enfermos presentan elevaciones enzimáticas indicativas de afectación hepática.

El **tratamiento** de la fiebre Q aguda no complicada consiste en Doxiciclina 100 mg/12 h, durante 7-14 días. La fiebre botonosa mediterránea se trata habitualmente con la misma pauta mantenida sólo 5 días, aunque pueden ser igualmente eficaces tratamientos de un sólo día (200 mg/12 h, 2 dosis).

BRUCELOSIS

Los pacientes afectados de brucelosis presentan con frecuencia hepatoesplenomegalia. Es frecuente una alteración de los enzimas con aumento de las transaminasas y más característicamente de la fosfatasa alcalina, siendo rara la ictericia. El sustrato morfológico es el de una hepatitis reactiva inespecífica. Otras veces, especialmente con *B. melitensis*, la especie predominante en España, la participación hepática adopta el aspecto histológico de una hepatitis granulomatosa. Las descripciones de casos aislados de evolución a cirrosis no han sido debidamente confirmadas.

El **tratamiento** consiste en Doxiciclina 100 mg / 12 h. (u otra tetraciclina) durante 6 semanas, asociada a Rifampicina 600-900 mg /día durante 6 semanas o Estreptomina 1 g/día IM durante las 2 o 3 primeras semanas. En los niños menores de 8 años y las mujeres embarazadas, se aconseja sustituir la Doxiciclina por Cotrimoxazol. La posible eficacia de las quinolonas en el tratamiento debe ser confirmada mediante estudios clínicos.

TUBERCULOSIS

El hígado se afecta en una proporción elevada de pacientes con tuberculosis. Este compromiso hepático puede manifestarse de diversas maneras y estar causado por diferentes mecanismos. Cabe distinguir dos tipos fundamentales de lesiones hepáticas: por una parte, alteraciones inespecíficas del parénquima hepático, tales como esteatosis, amiloidosis y congestión pasiva; y por otra los típicos granulomas debidos a la diseminación hematógena de los bacilos tuberculosos.

Clínicamente, la afectación hepática en la tuberculosis suele tener escasa sintomatología y expresividad biológica. Lo más frecuente es la elevación asintomática de las fosfatasas alcalinas e hipergammaglobulinemia. Se puede presentar con dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y elevación moderada de las transaminasas y la bilirrubina.

No obstante, a la hora de valorar una elevación enzimática en un paciente tuberculoso, debemos recordar que la causa más frecuente será la toxicidad de los fármacos antituberculosos, pues hasta en un 10-20% de los pacientes aparece una elevación discreta y transitoria de las transaminasas que, por lo general, no obliga a suspender el tratamiento.

El diagnóstico de tuberculosis hepática requiere la práctica de una biopsia que revelará la presencia de granulomas epitelioides con corona de células de Langhans y necrosis caseosa central. La identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en un fragmento de tejido hepático permitirá corroborar el diagnóstico.

El **tratamiento** es análogo al de la tuberculosis pulmonar. Se recomienda la pauta Isoniacida 300 mg/día junto a Rifampicina 600 mg/día durante 6 meses, asociando Pirazinamida 1500 mg/día los 2 primeros meses. En caso de tuberculosis diseminada o si se sospecha resistencia a los antituberculosos es conveniente añadir un cuarto fármaco (Etambutol) que se mantendrá 2 meses o por lo menos hasta disponer del antibiograma.

Si no puede emplearse Pirazinamida (embarazo, hiperuricemia) el tratamiento debe prolongarse 9 meses, al igual que en el paciente VIH positivo. En caso de hepatopatía, el tratamiento recomendado es el mismo. Deben realizarse pruebas bioquímicas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y repetirlos sólo si aparecen síntomas (astenia, anorexia, náuseas o vómitos) durante más de 3 días. Algunos autores recomiendan la determinación rutinaria de transaminasas los meses 2, 4 y 6, sobre todo en pacientes mayores de 50 años.

ACTINOMICOSIS

La afectación hepática por *Actinomyces israelii* es secundaria a la diseminación por medio del sistema venoso portal de una actinomicosis de

localización primaria intestinal. La consecuencia es la formación de múltiples abscesos hepáticos que contienen un pus espeso de color verde amarillento en el que se pueden observar los característicos "gránulos de azul-re". La norma en estos abscesos es su tendencia a fistulizar al exterior o a los órganos vecinos.

El **tratamiento** de elección consiste en la administración de Penicilina G a dosis elevadas 10-20 millones U/día IV durante cuatro a seis semanas y el drenaje de los abscesos. Las alternativas incluyen Tetraciclina, Clindamicina, Eritromicina o Ceftriaxona.

SÍFILIS

El hígado se ve afectado con frecuencia en el secundarismo luético. Se caracteriza por la afectación preferente de piel y mucosas con lesiones cutáneas muy polimorfas. En raros casos puede aparecer una hepatitis difusa, histológicamente inespecífica, con elevación enzimática, sobre todo de la fosfatasa alcalina.

El **tratamiento** de la sífilis precoz (primaria, secundaria o latente de menos de 1 año de duración) se basa en la Penicilina G benzatina (2,4 millones de unidades IM dosis única). En la sífilis de más de 1 año de duración deben repetirse las dosis hasta un total de 3 (2,4 millones de U IM semanales x 3 semanas = total 7,2 MU). Las alternativas incluyen Doxiciclina o Tetraciclina durante 14-28 días.

LEPTOSPIROSIS

El tratamiento de la leptospirosis consiste en Penicilina G sódica 20-24 millones/día IV durante 7 días. Las alternativas incluyen Doxiciclina 100 mg/12h durante 7 días, Eritromicina o Amoxicilina.

FIEBRE RECURRENTE

Es una enfermedad producida por varias especies de espiroquetas del género *Borrelia*, transmitidas por piojos o garrapatas. Clínicamente cursa en forma de brotes recurrentes de intensidad decreciente con mialgias, cefalea, rash cutáneo, hemorragia conjuntival y hepatoesplenomegalia. En las infecciones graves aparece ictericia asociada a pruebas bioquímicas de citolisis hepática.

El **tratamiento** consiste en Doxiciclina 100 mg/12 h (o Tetraciclina) de 5 a 10 días. Las alternativas terapéuticas incluyen Eritromicina o Penicilina.

ENFERMEDADES PARASITARIAS

Existe una gran variedad de parásitos que pueden afectar al hígado de diferentes formas. Abordaremos a continuación las principales parasitosis hepáticas.

PALUDISMO

El paludismo es una enfermedad causada por protozoos del género *Plasmodium* y transmitida al hombre por medio de la picadura del mosquito *Anopheles*. En el hombre la infección se inicia cuando el mosquito inyecta esporozoítos en sangre, desde donde invaden el hígado, reproduciéndose asexualmente y produciendo merozoítos que lisan los hepatocitos, provocando alteraciones analíticas mínimas. En el caso de las especies *P. vivax* y *P. ovale* los parásitos pueden no abandonar el hígado, quedando en forma de hipozoítos que producen nuevos episodios de invasión de la circulación tiempo después.

Generalmente las manifestaciones clínicas hepáticas son escasas, consistiendo en discreto aumento de las transaminasas, ictericia leve o hepatomegalia dolorosa, siendo estos hallazgos más frecuentes en la infección por *P. falciparum*.

El diagnóstico se basa en la clínica, la demostración de los parásitos en sangre y las pruebas serológicas.

En el **tratamiento** del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* utilizaremos Fosfato de Cloroquina por vía oral con una dosis total de 2,5 g más Primaquina a dosis de 26.3 mg por vía oral diariamente durante 14 días. En caso de resistencia a la Cloroquina puede utilizarse Halofantrina 8 mg/kg por vía oral, repitiendo a las 6, 12 horas y al séptimo día más Primaquina a dosis de 52.6 mg por vía oral diariamente durante 28 días.

En el **tratamiento** de *P. falciparum* y *P. malariae* debe usarse Fosfato de Cloroquina a las dosis ya citadas, en caso de cepas sensibles. En el caso de cepas cloroquina-resistentes debe usarse Sulfato de Quinina 600 mg por vía oral, tres veces al día, durante 3-7 días, más Doxiciclina 100 mg/ 12 horas por vía oral durante 7 días o Clindamicina 450 mg cada 6 horas durante 3 días.

Cuando el paciente está seriamente afectado y no puede recibir la medicación por vía oral se utiliza Gluconato de Quinidina en infusión continua intravenosa (10mg/kg/1-4horas de ataque, y mantenimiento con 0,02mg/kg/minuto durante 72 horas o hasta que el paciente pueda tragar) más Clindamicina IV (10 mg/kg como dosis de carga seguido por 5mg/kg/8 horas).

LEISHMANIASIS

La Leishmaniasis Visceral o Kala-Azar está producida por la *L. donovani*, y cursa con un comienzo insidioso con pérdida de peso, astenia y fiebre. Posteriormente aparece gran esplenomegalia no dolorosa y hepatomegalia en menor grado.

El **tratamiento** de elección lo constituyen los antimoniales pentavalentes. El Estibogluconato Sodico se administra a dosis de 20mg/kg/día por vía IM o IV durante 28 días. También puede usarse Antimoniato de Meglumina (Glucantime) a dosis de 20mg/kg/día por vía IM o IV durante 28 días. En casos de recaída o respuesta incompleta se aconseja repetir el tratamiento a las mismas dosis durante 40-60 días. Ha sido eficaz la adición al tratamiento de Alopurinol por vía oral a dosis de 20 mg/kg/día.

En casos de resistencia a los antimoniales puede utilizarse Anfotericina B convencional con dosis total de 0,65-1,5 g IV o Pentamidina Isotianato a dosis de 4mg/kg IM o IV, 3 veces por semana durante 4 meses (15-25 dosis). También puede usarse la Anfotericina B Liposomal a dosis de 3 mg/kg/ día IV durante 10 días, la Anfotericina B Complejo Lipidico a dosis de 3 mg/Kg/ día IV durante 5 días o la Anfotericina B dispersion coloidal a dosis de 2-3 mg/kg/ día IV durante 10 días. Estas formas de la Anfotericina presentan una menor toxicidad renal que la Anfotericina convencional, pero presentan un coste elevado.

Se aconseja un seguimiento de 3 a 12 meses para detectar posibles recaídas. A pesar del tratamiento la mortalidad es del 15-25% en casos avanzados y del 10% cuando se ha instaurado precozmente.

TOXOPLASMOSIS

La toxoplasmosis es una infección causada por el protozoo *toxoplasma gondii*, parásito intracelular obligado.

En el adulto sano la infección aguda cursa hasta en un 80-90% de forma asintomática. Como complicaciones raras están la retinocoroiditis unilateral, hepatitis, pericarditis, miocarditis, neumonitis y meningoencefalitis. Habitualmente se encuentra una linfocitosis moderada y discreta elevación de VSG, GPT y GOT.

En enfermos inmunodeprimidos, la toxoplasmosis puede cursar como infección aguda o reactivación. En el primer caso cursa como infección extensa y generalizada, con fiebre alta, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis y abscesos intracerebrales, con un curso rápidamente mortal. En el caso de reactivación, las manifestaciones clínicas dependerán de la localización de los quistes.

El diagnóstico se basa en pruebas serológicas que demuestran anticuerpos específicos.

El **tratamiento** consiste en la combinación sinérgica de Pirimetamina con dosis de choque de 100mg/día oral y luego 50mg/día durante 4-5 semanas, más Sulfadiazina con dosis de choque de 75mg/kg (máximo 4g) seguida de una dosis oral de 100 mg/día. Las sulfamidas no deben emplearse en el embarazo, pudiendo utilizarse entonces Espiramicina a dosis de 2-4 g/día durante 4 semanas.

En caso de enfermos inmunodeprimidos, si la causa de esta inmunosupresión desaparece, el tratamiento se administrará hasta 4 semanas después de la desaparición de todas las manifestaciones. Si la causa de la inmunosupresión es permanente, como en el SIDA, debe emplearse tratamiento profiláctico de por vida (Pirimetamina 50 mg oral más Sulfadiazina 2 g oral). Para prevenir la aparición de anemia megaloblástica dosis-dependiente se utiliza concomitantemente a la pirimetamina el ácido fólico 10-15 mg/día. Si existe alergia a las sulfamidas, puede utilizarse la clindamicina, claritromicina, azitromicina o dapsona.

FASCIOLASIS

Es una zoonosis mundialmente difundida, sobre todo en países productores de ganado (causada por la Fasciola hepática). En una primera fase, que corresponde a la etapa migratoria hepática de su ciclo vital, puede observarse fiebre, hepatomegalia dolorosa e ictericia. El diagnóstico se realiza con el hallazgo de los huevos en las heces o en el aspirado duodenal.

El **tratamiento** de elección es Bitionol 30-40 mg/kg (máximo 2 gr/día) a días alternos, 10-15 dosis. El triclabendazol es un fármaco que se ha comenzado a experimentar a dosis de 10 mg/kg por vía oral en dosis única.

PARAGONIMIASIS

El diagnóstico se basa en la identificación de los típicos huevos operculados en esputo, heces, líquido pleural o en los tejidos. Las pruebas serológicas son más útiles en la paragonimiasis extrapulmonar, guardando cierta correlación con la actividad de la enfermedad.

El **tratamiento** de elección es Praziquantel a dosis de 75mg/kg en 3 tomas durante 2 días. Como alternativa, está el Bitionol a dosis de 20-40mg/kg a días alternos durante 10-15 días.

ESQUISTOSOMIASIS

La esquistosomiasis es una infección parasitaria muy frecuente en ciertos países causada por los tremátodos digenéticos *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. haematobium*.

La esquistosomiasis hepática es producida por todos los Schistosomas salvo el *S. haematobium*. En estos casos, los huevos presentes en la circulación venosa portal son transportados al hígado, provocando una respuesta granulomatosa, y consiguientemente un bloqueo presinusoidal al flujo sanguíneo portal con desarrollo de hipertensión portal.

Para el diagnóstico es necesario el hallazgo de huevos en las heces, orina o en una muestra de tejidos (habitualmente el recto). La ultrasonografía es el método de imagen diagnóstico preferido por su alta sensibilidad y especificidad.

El **tratamiento** de elección es el Praziquantel a dosis oral única de 40mg/kg en *S. mansoni* y 60mg/kg repartida en tres tomas a lo largo de un día para *S. japonicum* y *S. mekongi*. Como alternativa está la Oxaminiquina a dosis de 15mg/kg/12h durante dos días.

ESTRONGILOIDIASIS

Es una infección intestinal en el ser humano provocada por *Strongyloides stercoralis* que en casos graves puede cursar con afectación extraintestinal. En enfermos inmunodeprimidos, puede producirse infección masiva por el fenómeno de la autoinfección con diseminación de las larvas por órganos extra intestinales. En ese contexto puede haber afectación hepática.

El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de las larvas en heces ó líquido duodenal. Puede ser útil la técnica de ELISA utilizando antígenos larvarios de *S. stercoralis*.

El **tratamiento** de elección es Tiabendazol a dosis de 25 mg./Kg 2 veces al día durante 2 - 3 días. En la estromgiloidiasis diseminada, el tratamiento debe prolongarse durante 2-3 semanas. Como tratamiento alternativo está el Albendazol a dosis de 400 mg. oral/día durante 3 días ó Ivermectina a dosis de 200 mg/Kg/día durante 2 días.

TOXOCARIASIS (LARVA MIGRANS VISCERAL)

Es la infección provocada por *Toxocara canis* o *T. Cati*, infectándose el ser humano al ingerir huevos procedentes de las heces de perros y gatos

generalmente. El hígado es el órgano afecto con más frecuencia. En los casos sintomáticos suele aparecer fiebre, eosinofilia y hepatomegalia, pero puede estar afecto prácticamente cualquier órgano con lesiones en forma de granulomas eosinófilos.

El diagnóstico se confirma por el hallazgo de larvas en los tejidos afectados. Las pruebas serológicas con ELISA presentan alta sensibilidad y especificidad.

No existe un **tratamiento** totalmente efectivo. El fármaco de elección es la Dietilcarbamazina a dosis de 2 mg/Kg/8 h durante 10 días. Como tratamiento alternativo está el Albendazol a dosis de 400 mg/12 h durante 5 días. Se suelen utilizar corticoides conjuntamente como antiinflamatorio.

ASCARIDIASIS

Causada por el *Ascaris lumbricoides*, es la infección helmíntica más frecuente en los seres humanos. Se adquiere tras la ingestión de huevos incubados existentes en alimentos contaminados o por la relación manos boca. Habitualmente cursa de forma asintomática. Cuando los ascaris se introducen en la vía biliar provocan un cuadro de dolor en hipocondrio derecho de tipo cólico con náuseas, vómitos y a veces fiebre e ictericia. Las manifestaciones clínicas remiten espontáneamente con la salida de los gusanos de las vías biliares o con su extracción mediante endoscopia.

Para el diagnóstico es necesario identificar los huevos en las heces o jugo duodenal. Las técnicas serológicas no son útiles.

El **tratamiento** de elección consiste en la administración de Mebendazol a dosis de 100 mg/12 horas durante 3 días. Puede utilizarse también al Albendazol a dosis única de 400 mg. El Pamoato de Pirantel es un fármaco útil y se utiliza a dosis de 11 mg/Kg oral en dosis única (máximo 1 g).

El Citrato de Piperazina es un fármaco útil en casos de obstrucción intestinal o biliar a dosis de 75 mg/Kg, como dosis única durante 2 días (máximo 3.5 g). Para el tratamiento de grandes poblaciones se ha utilizado con éxito el Levamisol en una dosis única de 120 mg vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, et al. Guide to Antimicrobial Therapy. Thirtieth Edition. Antimicrobial Therapy Inc. Hyde Park. 2000.

Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and practice of infectious diseases. Fourth Edition. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1995.

Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Décima edición. Ed. Masson. Barcelona. 2000.

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1993.

Rodes J, Benhamou JP, Bircher J et al. Tratado de Hepatología Clínica. Ed. Científicas y Técnicas S.A. Barcelona. 1993.