



 AlphaNet

 AlphaNet

Usted,
su hígado
y Alfa-1



EL HÍGADO EN CASO DE DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

La deficiencia de alfa-1 antitripsina, o alfa-1, es una afección genética que puede provocar enfermedades en los pulmones, el hígado, la piel y los vasos sanguíneos. A pesar de que las primeras descripciones de alfa-1 apuntaban su papel en el desarrollo de enfermedades pulmonares en adultos, de hecho, alfa-1 es principalmente una afección causada por problemas hepáticos. Las enfermedades hepáticas en alfa-1 pueden aparecer en recién nacidos, niños y adultos. La presente guía está pensada para los progenitores de un niño con alfa-1 o una persona afectada por alfa-1 y sus terapeutas.

Siempre es importante confirmar el diagnóstico de alfa-1 si no se ha hecho ya. El diagnóstico de alfa-1 se basa en la identificación de la presencia de proteína AAT anormal (normalmente, la proteína Z) en una muestra de sangre del paciente (prueba de fenotipificación o “tipo PI”). El diagnóstico también se puede llevar a cabo buscando anomalías en el gen de AAT, también por medio de una muestra de sangre. Normalmente estas pruebas se acompañan de una medición del nivel de AAT en sangre.

INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS POR ALFA-1

Normalmente, la proteína alfa-1 antitripsina o AAT se sintetiza en grandes cantidades en el hígado y se secreta posteriormente a la sangre. No obstante, las personas portadoras de dos genes anormales de alfa-1 (normalmente dos genes “Z”, siendo el gen “M” el normal) producen una proteína AAT anormal que es incapaz de salir de las células hepáticas. Por lo tanto, la AAT se acumula en el hígado y ello resulta en una deficiencia o niveles bajos de AAT en sangre. Mientras que el daño pulmonar en alfa-1 parece ser consecuencia directa del bajo nivel de AAT, se cree que el hígado acaba lesionado por la inusual acumulación interna de la proteína Z anómala.

Dado que la mayor parte de las investigaciones sobre las enfermedades hepáticas por alfa-1 se han desarrollado en torno a la proteína Z, la utilizaremos como la base de la presente guía. Existen muchos otros tipos de variantes del gen de AAT que pueden causar alfa-1 y algunos pueden actuar mediante mecanismos ligeramente diferentes.



LECCIÓN CLAVE: Mientras que el daño pulmonar en alfa-1 parece ser consecuencia directa del bajo nivel en sangre de AAT, se cree que el hígado acaba lesionado por la inusual acumulación interna de la proteína AAT anómala.

A fin de comenzar a entender la enfermedad hepática asociada con alfa-1 resulta útil revisar las funciones básicas del hígado en condiciones normales y analizar las técnicas médicas utilizadas para evaluar la salud del hígado.

FUNCIONES NORMALES DEL HÍGADO

Las funciones del hígado son básicamente las mismas a lo largo de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez, aunque el hígado del neonato puede necesitar algo de tiempo para madurar plenamente.

FUNCIÓN SINTÉTICA. El hígado fabrica un gran número de proteínas y otras sustancias cruciales para el funcionamiento normal de muchas partes del organismo. El hígado sintetiza muchos componentes de la porción líquida, no celular, de la sangre. Algunas de estas sustancias son fundamentales para una coagulación normal de la sangre, otras desempeñan un papel importante en la distribución de sales, fluidos y nutrientes por el organismo a través del torrente sanguíneo y otras son vitales para suministrar energía al cuerpo durante el ejercicio y el ayuno.



ES UN HECHO: El hígado es el filtro y el centro de distribución del cuerpo. Parte de su función es eliminar los desechos al tiempo que genera proteínas fundamentales para la vida y sustancias que hacen que el cuerpo funcione sin problemas.

FUNCIÓN DIGESTIVA. Toda la sangre que abandona los intestinos pasa a través del hígado para poder procesar, almacenar o distribuir a otras partes del cuerpo los nutrientes de la comida. El hígado también produce una sustancia llamada bilis. Las células hepáticas producen la bilis y esta se almacena en la vesícula biliar hasta que se come. Es entonces cuando se drena en el intestino, a través de un tubo llamado conducto biliar, para mezclarse con la comida y ayudar a la digestión de las grasas y la emulsión de los nutrientes presentes en las mismas. A continuación la

bilis es evacuada del intestino, pasa al torrente sanguíneo y se transporta de vuelta al hígado, donde las células hepáticas la reciclan para poder volver a usarla. Una parte de la bilis se queda en el intestino mezclada con el contenido intestinal, que es lo que le da su característico color marrón a las heces.

El hígado cuenta con su propio suministro de sangre, llamado “circulación portal”. La circulación portal transporta la sangre desde el intestino y el estómago hasta el hígado y el bazo. Daremos más importancia a esta circulación luego, cuando hablemos de las enfermedades hepáticas.

FUNCIÓN EXCRETORA. El hígado participa de varias formas en la eliminación de desechos del organismo. Primero, el hígado limpia las toxinas ingeridas con la comida de la sangre que viene del intestino. Algunos de estos desechos se procesan en las células hepáticas para transformarlas en sustancias útiles para el cuerpo y otros se inactivan, se transfieren a la bilis y, al drenarse esta en el intestino, se eliminan con las heces. Otros desechos de otras partes del cuerpo se transfieren al hígado a través del torrente sanguíneo para su procesamiento y/o eliminación mediante la bilis y las heces.

El cuerpo utiliza un mecanismo similar para eliminar ciertas drogas y medicamentos de la circulación. Estas se descomponen e inactivan en el hígado y son excretadas posteriormente a través de la bilis o la orina.

CONSULTAS CON EL PERSONAL SANITARIO

En ocasiones, cuando no se encuentre bien, porque note un cambio en su estado de salud o experimente un problema o síntoma particular y le preocupe especialmente porque está usted afectado por alfa-1, puede que solicite atención médica. También puede buscar atención médica porque tiene alfa-1 y espera un hijo. Es natural plantearse qué riesgos hay de que ese niño nazca con alfa-1 y si puede aparecer una enfermedad hepática durante su infancia.

Sea por la razón que sea, la primera consulta con el profesional sanitario incluirá un exhaustivo historial médico y un examen físico, así como ciertas evaluaciones médicas para determinar si hay un problema y qué se puede con él.

VALORACIÓN DEL ESTADO HEPÁTICO GENERAL

Los médicos utilizan muchos elementos de la historia clínica y del examen físico, junto con otras pruebas, para formarse una opinión general sobre el funcionamiento adecuado del hígado.



HISTORIA CLÍNICA. Primero, el médico puede investigar el historial clínico del paciente por si existen elementos que apunten a problemas hepáticos previos no identificados. Esto puede incluir la revisión de cualquier episodio de ictericia (piel y ojos amarillos) en la infancia, niñez o adultez, así como episodios previos de cirugía, cálculos biliares, cálculos renales, lesiones graves, hospitalizaciones, transfusiones de sangre o cualquier otro acontecimiento sanitario significativo. A menudo, el médico indagará la misma información sobre los familiares cercanos del paciente. Asimismo, investigará los factores de riesgo y exposiciones conocidas a ciertas infecciones que pueden afectar al hígado. Estas incluyen a las hepatitis A, B o C, tuberculosis, VIH y/o enfermedades de transmisión sexual. Otros factores de riesgo incluyen al cáncer y las enfermedades inmunitarias. También querrá obtener una lista completa de los medicamentos, remedios naturales y suplementos dietéticos que el paciente ha utilizado, así como del uso de alcohol y drogas y la exposición ocupacional a tóxicos. Todos estos factores pueden tener una influencia significativa sobre la salud del hígado y deberían discutirse en profundidad con el médico. Las preguntas pueden ser diferentes para los adultos que para los niños con alfa-1.

También pueden cuestionarnos en relación con determinados síntomas que, de estar presentes, pueden hacer sospechar sobre problemas hepáticos aunque, por sí mismos, no sean concluyentes.

Por ejemplo:

- La diarrea puede tener muchas causas, pero a menudo aparece en adultos y niños con anomalías en el flujo biliar y una inadecuada digestión de las grasas.
- El picor es una queja frecuente de pacientes con una enfermedad hepática importante. Este picor puede deberse a la acumulación de desechos en la piel porque no están siendo eliminados de la sangre por parte del hígado.
- Los síntomas de dolor abdominal, indigestión o vómitos son también poco específicos pero aparecen frecuentemente en personas con enfermedades hepáticas.

En el hígado puede formarse tejido cicatricial en exceso por alfa-1 o por otro tipo de problema hepático. Estas cicatrices hepáticas son lo que se conoce como cirrosis. La **cirrosis** puede alterar el flujo sanguíneo que viene del intestino y atraviesa el hígado, lo que puede provocar una excesiva presión y un flujo anómalo en los vasos de otras partes del organismo. El término médico para este problema es hipertensión portal (“portal” se refiere al vaso sanguíneo que va del intestino al hígado e “hipertensión” hace referencia a una presión inusualmente alta y un flujo anómalo en dicho vaso). La hipertensión portal puede provocar que el paciente vomite sangre y/o pierda sangre en las deposiciones, así como que sufra otros problemas como la hinchazón y distensión abdominal.

Los médicos querrán saber también si se ha producido algún episodio de hemorragia inusual. Los problemas de sangrado pueden deberse a una mala absorción de vitamina K o una mala función de síntesis hepática. Asimismo, el médico también querrá

saber si ha experimentado una mayor somnolencia o si se han producido cambios en su estado de alerta mental ya que ello puede estar relacionado con un deterioro hepático silente.



ES UN HECHO: El hígado y la nutrición están estrechamente relacionados.

El médico, a la hora de valorar la contribución del hígado al estado nutricional del paciente, puede considerar una serie de parámetros. Normalmente resultan muy útiles, sobre todo en niños en edad de crecimiento, mediciones simples como la altura, el peso, el cálculo del porcentaje de grasa corporal, el cálculo de la masa corporal magra (cantidad de tejido no graso) o un parámetro similar llamado el índice de masa corporal (IMC).

La valoración de la velocidad y calidad de la coagulación y de la calidad de la piel y el pelo del paciente, así como la medición de los niveles sanguíneos de diversas proteínas puede ofrecer información valiosa en relación con el estado nutricional de una persona y la posible contribución de una enfermedad hepática.

Cualquier historia sobre posibles problemas hepáticos incluirá preguntas sobre el consumo de alcohol. Aunque un consumo excesivo de bebidas alcohólicas es la causa principal de trastornos hepáticos en el mundo, en personas que presentan otros factores de riesgo, como la alfa-1, incluso un consumo casual de alcohol puede aumentar el riesgo de lesiones en el hígado.

EXAMEN FÍSICO. Cuando un médico procede a realizar un examen físico, debe prestar especial atención a características corporales que puedan estar relacionadas con un trastorno hepático. Primero, el médico probablemente observará con atención la piel del paciente en busca de diversos tipos de erupciones que puedan relacionarse con una enfermedad en el hígado o por signos de rascado. El picor a menudo está relacionado con la ictericia. La **ictericia** es una coloración amarilla de la piel provocada por la acumulación de un desecho llamado bilirrubina. La bilirrubina se elimina del organismo a través del hígado, por lo que un trastorno del mismo puede dificultarla. El mismo proceso puede provocar la coloración amarillenta del blanco de los ojos.



PROFUNDICE: Es importante saber que los recién nacidos a menudo desarrollan ictericia sin que ello tenga relación alguna con la enfermedad hepática por alfa-1.

Es importante saber que los recién nacidos a menudo desarrollan ictericia sin que ello tenga relación alguna con la enfermedad hepática por alfa-1. Este tipo de ictericia, que es muy común, está relacionado con la descomposición de los glóbulos rojos sanguíneos y con la incapacidad del hígado inmaduro de gestionar la bilirrubina generada. Existen pruebas sanguíneas para distinguir entre este tipo de ictericia neonatal normal y las ictericias provocada por daños hepáticos.

En ocasiones, aparecen acúmulos anómalos de venas en la piel de los pacientes con una hepatopatía que, por otro lado, apenas tienen otros síntomas. A veces protruyen alrededor del ombligo grandes venas llenas de sangre, consecuencia de la hipertensión portal.

Un examen cuidadoso de las manos y los pies puede revelar una hinchazón, que sería síntoma de una retención anormal de líquidos y sales derivada de problemas en el hígado. Los médicos buscan cambios leves en la forma de los dedos (presentan lo que se conoce como “dedos en palillo de tambor”), algo que podría ser un signo de trastorno pulmonar o hepático. El médico examinará exhaustivamente el aparato cardiopulmonar, ya que los problemas hepáticos pueden provocar alteraciones en el funcionamiento del corazón y los pulmones.

El examen abdominal puede revelar información importante sobre la salud del hígado. Este se encuentra en la porción superior derecha del abdomen. En un niño, el hígado puede ocupar una buena parte del abdomen. De hecho, un hígado agrandado puede palparse. Puede ser doloroso al tacto y el médico puede notarlo áspero a través de la piel. Puede tener una consistencia más dura de lo normal o presentar una forma rara. Cualquiera de estos hallazgos supone una sospecha de trastorno hepático.



LECCIÓN CLAVE: La ascitis es un signo de enfermedad hepática relativamente grave.

El bazo es un órgano situado en el lado izquierdo del abdomen. Puede inflamarse en caso de enfermedad hepática, especialmente como consecuencia del flujo sanguíneo anómalo provocado por la hipertensión portal. El líquido se puede acumular dentro del abdomen mismo. Este exceso de fluidos se conoce como ascitis y normalmente puede detectarse durante el examen físico. La ascitis es un signo de enfermedad hepática relativamente grave. Por último, la exploración del ano y el recto puede revelar hemorroides, unos vasos sanguíneos anormalmente inflamados y que cursan con dolor, lo que puede ser también síntoma de hipertensión portal.

PRUEBAS DE LABORATORIO. Las pruebas de laboratorio son un componente importante de cualquier valoración global de la función hepática. Cada una de estas pruebas se centran en funciones específicas del hígado.

PRUEBAS HEPÁTICAS GENERALES. Existen muchas pruebas diagnósticas que pueden proporcionar información general sobre el estado del hígado o que pueden

apuntar específicamente a determinadas enfermedades. Algunas de las más comunes se basan en los niveles de **AST** y **ALT** (antes conocidas como GOT y GPT). Estas pruebas son parte de un panel de pruebas sanguíneas conocidas como pruebas de función hepática o LFT. La AST y ALT son enzimas presentes normalmente en el interior de las células hepáticas y que se filtran a la sangre muy lentamente. Sin embargo, si las células del hígado se irritan o sufren daños, estas sustancias se filtran más rápidamente y los niveles en sangre aumentan. En general, cuanto más alto sea el nivel en sangre, mayor será la lesión en el hígado.



BUENAS NOTICIAS: En niños con alfa-1 los niveles de AST y ALT suelen estar más altos; sin embargo, en la mayoría de estos niños los niveles vuelven a la normalidad durante los dos primeros años de vida.

Los adultos con alfa-1 rara vez presentan aumentos en estas pruebas a menos que haya una lesión hepática importante. Por desgracia, estas enzimas hepáticas pueden estar a un nivel normal en personas que cursan la enfermedad hepática a un nivel bajo durante muchos meses o años, como es el caso en muchos adultos con un daño hepático crónico por alfa-1.

La **fosfatasa alcalina (FA)** y la **gamma glutamil transferasa (GGT)** son enzimas que suelen encontrarse en las células de los conductos biliares, los tubos que drenan la bilis desde el hígado hasta el intestino; si su nivel sanguíneo es elevado, puede ser signo de lesión en células biliares. Los hemogramas y las pruebas de hierro y sales en sangre (electrolitos como el sodio, el potasio, los cloruros y el bicarbonato) suelen presentar anomalías en caso de hepatopatía, aunque no son un indicio de una enfermedad en particular. No obstante, para una persona con un riesgo elevado de enfermedad hepática, un hemograma bajo podrá ser síntoma de una hemorragia no identificada.

Las enfermedades hepáticas pueden afectar a muchos órganos del cuerpo por lo que se pueden realizar pruebas sanguíneas enfocadas en otros sistemas orgánicos. La **creatinina sérica** y el **nitrogeno ureico en sangre (BUN)** dan indicios sobre la función renal. Los niveles de amilasa y lipasa indican daños en el páncreas. Este es un órgano abdominal con un papel importante en la digestión; dado que el conducto biliar atraviesa el páncreas, las patologías del hígado y del conducto biliar pueden provocarles daños. Los niveles en sangre de la **alfa-fetoproteína** son elevados en pacientes con diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer hepático. Dado que el déficit de alfa-1 es un factor de riesgo para la aparición de un cáncer hepático, someterse a mediciones periódicas de alfa-fetoproteína es tranquilizador. Además de las pruebas mencionadas para valorar el estado de salud general del hígado, existen otras pruebas de laboratorio para examinar algunas funciones específicas de este órgano.

PRUEBAS DE FUNCIÓN SINTÉTICA. La evaluación de las funciones de síntesis del hígado implica a menudo la medición de los niveles en sangre de las sustancias producidas dentro del hígado. La albúmina es una proteína cuya función es ayudar en el transporte de sales y nutrientes por todo el organismo y que se suele medir habitual-

mente. A menudo se realizan pruebas de coagulación como el **Tiempo de Protrombina (PT)** y el **Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPA o aPTT)**. Estas pruebas pueden resultar anómalas si los niveles de las proteínas coagulantes fabricadas normalmente en el hígado son muy bajos. No obstante, otros trastornos pueden conducir a unos resultados de PT y TTPA anómalos como, por ejemplo, la acción de determinadas sustancias.

PRUEBAS DE FUNCIÓN DIGESTIVA. Una manera efectiva de evaluar la función digestiva del hígado implica la medición de los niveles sanguíneos de las vitaminas liposolubles. La bilis drenada dentro del intestino es crucial para la digestión y absorción normal de este tipo de vitaminas. Los niveles en sangre de las vitaminas A, D y E, especialmente en niños, serán una herramienta muy útil para este tipo de evaluación nutricional.



ES UN HECHO: Los pacientes con una enfermedad hepática importante a menudo tienen baja la vitamina K.

La vitamina K es otra vitamina liposoluble que desempeña un papel clave en la coagulación sanguínea y en los resultados de las pruebas de PT/TTPA. Aunque la deficiencia de vitamina K puede conducir a hemorragias importantes, una deficiencia leve simplemente se reflejará en unos resultados de PT/TTPA anómalos. Dado que los médicos no suelen saber si la vitamina K está baja por una mala absorción o por una mala síntesis de los factores de la coagulación, lo normal es tratar unos PT/TTPA anómalos con un suplemento de vitamina K.

PRUEBAS DE FUNCIÓN EXCRETORA/DETOXIFICANTE. El método más común para evaluar esta función hepática es la medición de los **niveles sanguíneos de bilirrubina**. La bilirrubina es un producto de desecho del organismo que se elimina por medio de la bilis. Existen diversos tipos de bilirrubina en sangre y los niveles de algunos de ellos serán anormalmente altos si la función excretora del hígado es anómala. No obstante, otros tipos de bilirrubina pueden no estar relacionados con la función hepática y por ello resulta tan importante que el médico distinga entre estos tipos.

Según va empeorando la función hepática, el hígado se ve incapaz de tratar los productos de la digestión de las proteínas. Cuando se digieren las proteínas se libera amoníaco a la sangre y son las células de un hígado normal las que descomponen esta sustancia en componentes menos tóxicos. Un hígado lesionado permitirá que el amoníaco escape de la circulación portal y pase a la circulación general sin descomponerse. Cuando los niveles de amoníaco alcanzan un nivel significativo, pueden aparecer síntomas como la somnolencia, cambios en el pensamiento y la personalidad y temblores. Las mediciones de amoníaco se obtienen por lo general de sangre arterial. Unos niveles altos de amoníaco pueden ser un signo de una enfermedad hepática grave.

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS. Los TAC (escáneres) o las exploraciones con ultrasonidos realizan imágenes excelentes del hígado y pueden revelar defectos de nacimiento, lesiones traumáticas, cálculos biliares, tumores en el hígado o cambios en la cantidad de tejido adiposo, agua o cicatrices en el hígado. Estos cambios pueden ser reflejo de una hepatopatía. En ocasiones se llevan a cabo endoscopias. Esta es una técnica en la que se introduce por la boca o el recto un tubo flexible con luz y una cámara de televisión en su punta para examinar directamente el estómago o el intestino. Estas exploraciones permiten identificar vasos sanguíneos anómalos asociados con la hipertensión portal o buscar otros problemas intestinales asociados frecuentemente con las hepatopatías. Se puede utilizar un procedimiento de endoscopia especial llamada CPRE para evaluar los conductos biliares e, incluso, tratar los cólicos biliares.

Puede que su terapeuta le recomiende someterse a una biopsia de hígado. Estas se realizan para obtener una muestra de células hepáticas que pueda examinarse directamente al microscopio. Normalmente se administran sedantes y medicamentos contra el dolor para relajar al paciente y se le inyecta una anestesia local bajo la piel, tras lavar la zona con una solución antiséptica, en la parte superior derecha del abdomen, donde se encuentran las costillas. Se inserta entonces una aguja entre las costillas directamente en el hígado para extraer una muestra del tamaño de un palillo. Aunque se trata de una prueba que puede proporcionar información muy valiosa sobre los problemas hepáticos de un paciente, es un procedimiento invasivo y existen un riesgo, pequeño pero real, de complicaciones.



LECCIÓN CLAVE: Las biopsias hepáticas no son necesarias para el diagnóstico de alfa-1 o de una enfermedad hepática por alfa-1.

Las biopsias hepáticas no son necesarias para el diagnóstico de alfa-1 o de una enfermedad hepática por alfa-1, pero pueden resultar útiles para discernir entre esta y otros daños hepáticos provocados por infecciones, exposición a tóxicos o lesiones.

LA PRIMERA VISITA AMBULATORIA

Mientras que a los recién nacidos con problemas hepáticos graves se les suele tratar en el hospital, muchos niños y adultos con enfermedades hepáticas leves tienen un seguimiento ambulatorio. La primera visita ambulatoria tras el diagnóstico de una hepatopatía por alfa-1 debería enfocarse en evaluar y tratar los problemas existentes y en prevenir nuevas complicaciones.

Como hemos visto anteriormente, se realizará una historia y un examen físico exhaustivos. Normalmente se toman muy en serio hallazgos como un peso bajo, un crecimiento infantil insuficiente o unas anomalías físicas indicativas de hipertensión portal o de problemas del propio hígado, lo que suele requerir más pruebas. En la mayoría de los casos, en la primera visita el médico mandará una prueba de laboratorio para evaluar la función hepática.

Normalmente estas pruebas incluyen lo siguiente:

- Niveles en sangre de AST/ALT
- Bilirrubina
- Albúmina
- PT/TTPA y vitaminas liposolubles (A, D y/o E)
- Electrolitos
- BUN
- Creatinina
- Amilasa
- Lipasa
- Pruebas de hepatitis

Este tipo de pruebas se han descrito ya en profundidad en las páginas 6-9. Dependiendo de la edad y el historial del paciente, puede que sea necesario realizar pruebas adicionales.

Si necesita más información, un examen mediante ultrasonidos o un TAC suelen ser de gran ayuda. Estas exploraciones muestran el estado actual de los órganos abdominales y pueden ayudar a valorar un cáncer hepático o una hipertensión portal. Puede recomendarse una biopsia hepática para evaluar otras causas de daño hepático. El proceso de vacunación contra las hepatitis A y B suele comenzar en este momento, en caso de que el paciente no esté ya inmunizado. En casos de bajo peso, crecimiento insuficiente o bajos niveles de vitaminas en sangre puede comenzarse con un tratamiento de suplementos vitamínicos específicos o suplementos generales para incrementar el aporte calórico. Si la enfermedad hepática está en un estado muy avanzado, existen diversos tratamientos para la ascitis, las hemorragias, la hipertensión portal, la inflamación, el dolor y los picores.



TEMA CANDENTE: Dado que todos los adultos con alfa-1 presentan riesgos de desarrollar una enfermedad pulmonar, el terapeuta debería controlar los signos de estas.

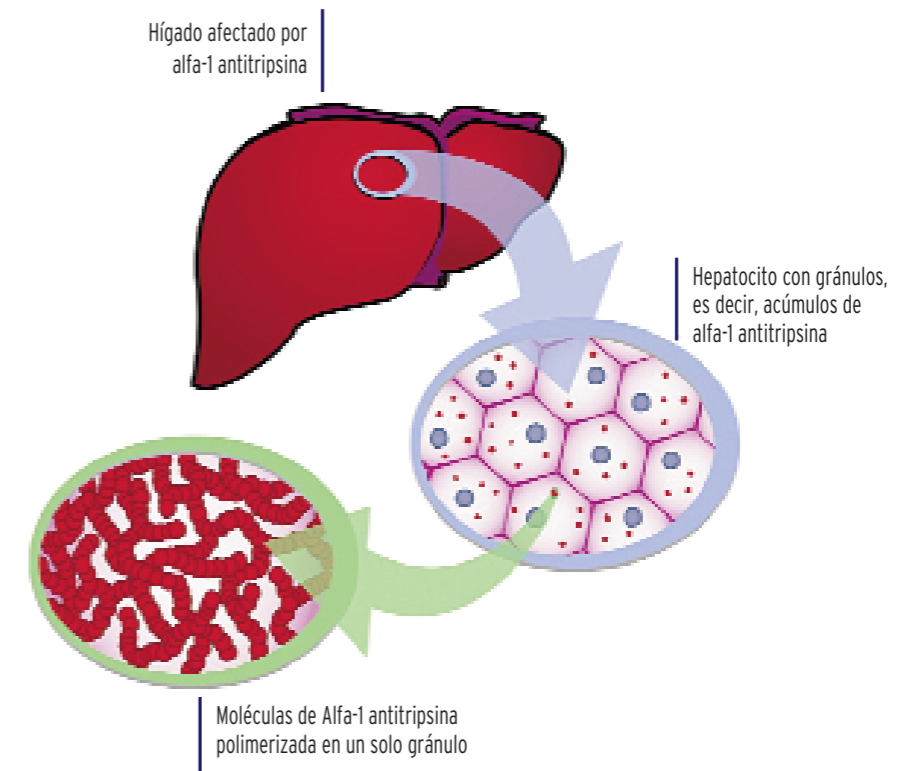
VISITAS AMBULATORIAS DE SEGUIMIENTO

Una vez que se ha establecido el grado de daño hepático, si lo hay, puede desarrollarse un plan de seguimiento continuo. Si no existen indicios de enfermedad hepática, los niños pueden mantener las visitas rutinarias con el médico de atención primaria con una frecuencia anual; con el especialista pediátrico gastrointestinal la frecuencia puede ser incluso menor. Los adultos que no presentan signos de enfermedad hepática suelen ser controlados por médicos de atención primaria y se les deriva a un especialista únicamente si se detectan problemas. En estos casos, todo el seguimiento que se necesitaría sería un control anual mediante pruebas sanguíneas básicas en niños y adultos (AST/ALT, bilirrubina, FA, GGT, LDH, PT/TTPA, albúmina) y pruebas específicas cada pocos años para descartar la mínima posibilidad de cáncer hepático en adultos. Muchos adultos y niños presentarán unas AST/ALT ligeramente elevadas sin que ello implique el desarrollo de una enfermedad hepática, por lo que pueden continuar el seguimiento con el médico de atención primaria.

Si existen indicios más significativos de enfermedad se recomienda un control más intenso por parte de un especialista que esté familiarizado con la deficiencia de alfa-1. Este control normalmente incluye una evaluación regular del crecimiento y del estado nutricional, pruebas hepáticas y sanguíneas de rutina, estudios frecuentes de imagen (TAC o ultrasonidos) y una supervisión exhaustiva para controlar la aparición de complicaciones como la ascitis, la hipertensión portal, hemorragias o un deterioro importante de la función hepática.

CAUSAS Y TRATAMIENTO DE LAS HEPATOPATÍAS ASOCIADAS CON AAT

Los mecanismos que conducen a una acumulación de proteína AAT anómala dentro de las células hepáticas se han descubierto a lo largo de las pasadas dos décadas. La proteína AAT anómala, en especial la AAT de tipo Z, se pliega anormalmente y permite que otras AAT anómalas adyacentes “se peguen entre sí” formando un acúmulo enorme de moléculas. Este proceso se llama polimerización. Estos acúmulos de AAT pueden, de hecho, verse al microscopio como “gránulos” dentro de las células hepáticas.



EL TRATAMIENTO DE PROBLEMAS HEPÁTICOS ESPECÍFICOS

FUNCIÓN DIGESTIVA DEFICIENTE. En bebés y niños, uno de los objetivos más importantes es mantener un crecimiento normal y un estado nutricional adecuado. A algunos de ellos hay que tratarlos con suplementos mediante sondas en el caso de que la alimentación oral y el crecimiento sean inadecuados. Se han observado problemas con la alimentación oral y trastornos del crecimiento en bebés con alfa-1, incluso en aquellos que no presentan problemas hepáticos serios, aunque se desconocen las causas. La ictericia, un flujo biliar deficiente (colestasis), niveles bajos en sangre de vitaminas liposolubles o la diarrea crónica sin presencia de una infección pueden ser signos de que las grasas no se están digiriendo bien. Si este es el caso, su control y la administración de vitaminas liposolubles pueden prevenir complicaciones graves. Estas pueden incluir hemorragias potencialmente mortales por deficiencia de vitamina K, raquitismo (daños óseos en niños) por deficiencia de vitamina D, problemas neurológicos (ceguera, confusión) por deficiencia de vitamina A o neuropatía periférica (daños en los nervios de las extremidades) por deficiencia de vitamina E.

FUNCIÓN EXCRETORA/DETOXIFICANTE DEFICIENTE. Los niños o adultos con una colestasis importante (flujo biliar anormalmente bajo) pueden desarrollar un intenso picor generalizado por el aumento de los niveles sanguíneos de los productos de desecho de la bilis. Esto puede incidir significativamente en el sueño, el rendimiento en el colegio o el trabajo y en la calidad de vida en general. El tratamiento con antihistamínicos para parar el picor, con medicamentos orales para tratar de eliminar el exceso de desechos biliares de los intestinos (resinas de intercambio como la colestiramina), con luces ultravioletas especiales (fototerapia) y con medicamentos para incrementar el flujo biliar (ácido ursodeoxicólico) pueden suponer un alivio pero no solucionan el problema.

En casos de daño hepático grave, la acumulación de amoníaco y otros productos de desecho que el hígado es incapaz de eliminar del organismo puede provocar una somnolencia excesiva y estados de confusión. Dado que el amoníaco se forma cuando el cuerpo descompone las proteínas, los adultos con una hepatopatía suficientemente grave como para provocar un aumento del nivel sanguíneo de amoníaco suelen ser tratados con dietas pobres en proteínas. A veces se utilizan medicamentos orales (como la lactulosa) para ayudar a vaciar los intestinos de desechos, lo que provoca una mejora de la función mental.

FUNCIÓN SINTÉTICA DEFICIENTE. Si el hígado fabrica cantidades insuficientes de proteínas sanguíneas como la albúmina y los factores de la coagulación pueden desarrollarse un gran número de problemas en el organismo. Si los niveles de albúmina en sangre son bajos, puede perturbarse la distribución de sales y agua

Se desconoce cuál es el mecanismo exacto por el que esta acumulación de proteína AAT anormal conduce a lesiones en el hígado y a una hepatopatía en afectados de alfa-1. Lo que sí sabemos es que las personas con una forma rara de alfa-1, la variante nula, no desarrollan una hepatopatía. Dado que estas personas no sintetizan AAT en el hígado y, por lo tanto, es imposible que formen acúmulos dentro de los hepatocitos, resulta razonable asumir que precisamente esta presencia la que conduce a la enfermedad del hígado en otros tipos de alfa-1 como, por ejemplo, el tipo Z. Las personas afectadas por la variante nula tienen un elevado riesgo de padecer enfermedades pulmonares, como el resto de pacientes de alfa-1. En la actualidad no existe una terapia específica para la hepatopatía asociada con alfa-1, aparte de los tratamientos generales para una gran variedad de problemas hepáticos. Dado que el daño hepático parece no estar relacionado con la falta de AAT en sangre, la terapia sustitutiva no se utiliza para tratar las hepatopatías. En lugar de ello, el enfoque consiste en prevenir las complicaciones generales de la enfermedad hepática crónica y en el tratamiento rápido y efectivo de los problemas que resulten inevitables.



TEMA CANDENTE: Los adultos afectados por alfa-1 y los padres de niños con alfa-1 tienen imperativamente que dejar de fumar.

Todos los pacientes de alfa-1 deben evitar con urgencia el tabaco ya que incrementa en gran medida el riesgo de padecer daños pulmonares potencialmente mortales, aunque no existe un vínculo conocido entre fumar y la hepatopatía por AAT. La prevención del tabaquismo en los niños debería ser primordial. Se cree que la exposición al humo de tabaco ajeno representa un riesgo considerable para las personas con alfa-1, tanto como el propio tabaco y debería protegerse a los niños de ello.

El consumo excesivo de alcohol puede provocar lesiones hepáticas hasta en personas sanas por lo que las personas con una hepatopatía sean más susceptibles a los efectos hepatotóxicos del alcohol. Existen pocos estudios sobre los efectos del alcohol sobre el hígado en caso de alfa-1.



LECCIÓN CLAVE: La mayor parte de los hepatólogos recomendarían a los afectados de alfa-1 no ingerir alcohol o reducir su consumo al mínimo, existan o no indicios de daño hepático.

en el cuerpo, lo que provocará inflamaciones y el líquido se podrá acumular en el abdomen (ascitis). En adultos, uno de los primeros tratamientos es limitar la ingesta diaria de sal.



BUEN CONSEJO: Limitar el consumo de sal puede ayudar a controlar las inflamaciones en el cuerpo.

En ocasiones a los niños se les limita la sal en la dieta, aunque resulta difícil algo difícil de controlar y puede tener un efecto negativo en la calidad de vida del menor. En segundo lugar, se puede utilizar una serie de diuréticos (medicamentos que eliminan el exceso de líquido del cuerpo) para que los riñones aumentan la excreción de orina y, por lo tanto, disminuya la cantidad de sal acumulada en el organismo. Por último, puede drenarse el líquido del abdomen con una aguja mediante un procedimiento sencillo y generalmente seguro llamado paracentesis, aunque normalmente suelen necesitarse más de una intervención. En ocasiones se administra un tratamiento intravenoso con albúmina que incrementa temporalmente los niveles de la proteína en sangre.

Si las pruebas de coagulación son anómalas en una persona con una hepatopatía, a menudo se le administra una dosis de vitamina K ya que la causa puede ser por una mala digestión de la misma. No obstante, a menudo el nivel de vitamina K es normal pero la coagulación sigue siendo anómala debido a una mala síntesis de dicha vitamina en el hígado. Esta situación resulta más complicada de tratar. Si el paciente sangra activamente o tiene prevista una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, en tales casos se le puede administrar plasma fresco congelado (FFP, la parte líquida de la sangre) por vía intravenosa para intentar parar o prevenir la hemorragia. No obstante, la recuperación de la coagulación mediante tratamientos con FFP dura sólo unas pocas horas y por lo general no previene futuras hemorragias. Por lo tanto, el FFP no se suele administrar a pacientes estables y en buenas condiciones, aun cuando las pruebas de coagulación resulten anómalas.

CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL. El desarrollo de una cirrosis o de hipertensión portal es común en casos graves de hepatopatías asociadas con alfa-1. La cirrosis y la hipertensión portal se han explicado en la página 4. Algunos niños y adultos que presentan esta enfermedad son asintomáticos y tienen una vida normal durante décadas sin otros problemas de salud. Por lo tanto, se suelen recomendar tratamientos invasivos y arriesgados únicamente para aquellas personas que presentan problemas graves como un crecimiento deficiente en niños, inflamación o dolor excesivos o hemorragias graves.

La cirrosis y la hipertensión portal pueden contribuir a inflamaciones y ascitis. En tales casos, el tratamiento inicial incluirá una dieta, diuréticos y una paracentesis. A la mayoría de los pacientes con hipertensión portal se les suele indicar que eviten el paracetamol u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ya que aumentan la probabilidad de hemorragias graves en pacientes con hepatopatías. No obstante, la

mayoría de las personas con una enfermedad hepática crónica de leve a moderada pueden tomar ocasionalmente dosis normales de paracetamol, según les indique su médico. Si se producen episodios de hemorragias excesivas en el esófago (el tubo que conecta la garganta y el estómago), el estómago, los intestinos o el recto como resultado de la hipertensión portal, existen diversas opciones de tratamiento.



PROFUNDICE: La sobredosis de paracetamol puede provocar daños hepáticos.

Los tratamientos mediante endoscopia, un tubo flexible con una cámara que se inserta en el esófago a través de la boca, suelen reducir o prevenir el sangrado esofágico, como también lo logran algunos medicamentos orales e intravenosos. Si la hepatopatía se encuentra en una fase avanzada, la hemorragia puede ser lo suficientemente grave como para necesitar transfusiones. En algunos casos puede llevarse a cabo una cirugía abdominal (shunt) para redirigir parte del flujo sanguíneo fuera de los vasos sangrantes. Sin embargo, este tipo de cirugía conlleva el riesgo de reducir la eliminación de desechos de la sangre por parte del hígado y, de hecho, puede empeorar los síntomas de somnolencia y confusión.

En otros casos, en especial si el paciente está esperando a un trasplante de hígado, se puede realizar un tipo de shunt menos invasivo llamado TIPS (shunt portosistémico intrahepático transyugular). El TIPS se realiza con un instrumental especial que se inserta dentro de los vasos del paciente, en un proceso similar a una cateterización cardíaca, y que puede reducir el riesgo de hemorragias esofágicas sin tanto riesgo de confusión postoperatoria. Sin embargo, el flujo sanguíneo alterado mediante TIPS suele durar apenas unas pocas semanas o meses y, por lo tanto, puede tener que repetirse si la persona no recibe el trasplante en el tiempo transcurrido.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES. La enfermedad hepática crónica puede reducir la efectividad del sistema inmune y, por lo tanto, los pacientes y sus médicos deberían ser conscientes de los signos de infección grave que pudieran provocar que los primeros acudan a los segundos. Primero, cualquier persona con una enfermedad hepática grave debería, por lo menos, llamar por teléfono a su médico si tiene la más mínima fiebre.

Esto resulta especialmente importante si aparecen dolor abdominal, vómitos, diarrea, hemorragias o ictericia, juntos o por separado, siempre que signifiquen un cambio importante o se prolongan en el tiempo. Las infecciones típicas, no relacionadas con el hígado, como la gripe, pueden ser más graves y requerir de tratamientos más agresivos si el afectado padece una enfermedad hepática grave.



BUEN CONSEJO: Cualquier persona con una enfermedad hepática grave debería llamar a su médico si tiene fiebre.

Además, los pacientes de enfermedades hepáticas pueden desarrollar infecciones bacterianas graves en la sangre, infecciones de los conductos biliares del propio hígado e infecciones bacterianas en los fluidos del abdomen. En ocasiones se necesita realizar pruebas sanguíneas, paracentesis o biopsias hepáticas como parte del proceso de evaluación y, en otras, se puede empezar el tratamiento sin realizar demasiadas pruebas. Los antibióticos, a menudo administrados intravenosamente, son el tratamiento más común pero a veces se hace uso de pruebas endoscópicas y/o de rayos X como parte de la evaluación o del tratamiento.

TRASPLANTE DE HÍGADO

Si la enfermedad hepática se convierte en potencialmente mortal, ya sea por una hipertensión portal con hemorragias graves o por la incapacidad del hígado de cumplir con su función sintética y/o detoxificante, el último tratamiento disponible es el trasplante de hígado. En este caso se procede a eliminar quirúrgicamente el hígado enfermo y se implanta uno nuevo, normal, reconectando todos los vasos sanguíneos y conductos biliares. En algunas condiciones, un pariente puede donar parte de su hígado para el trasplante. Esto se conoce como trasplante de donante vivo. Este tipo de trasplante tiene la ventaja de que el hígado está disponible cuando se necesita y existen más probabilidades de compatibilidad entre el hígado del donante y el sistema inmune del receptor. La única compatibilidad perfecta es entre gemelos idénticos. En general, los pacientes de alfa-1 que esperan un trasplante de hígado no son buenos candidatos para uno de donante vivo ya que, al tratarse de una enfermedad genética, la probabilidad de que un pariente cercano tenga al menos uno y quizás dos genes anormales es bastante alta (y es del 100% en el caso de un gemelo idéntico). La mayoría de hospitales no realizan trasplantes de un donante vivo en caso de alfa-1 por miedo a que el hígado nuevo corra un riesgo elevado de sufrir daños en el futuro.

Así pues, los hígados para los afectados de alfa-1 (y muchos otros pacientes de enfermedades hepáticas terminales) provendrán, por lo general, de donantes no relacionados que han sido declarados clínicamente muertos y que han expresado su deseo de donar sus órganos. Dado que el sistema inmune reconocerá este órgano trasplantado como un “invasor” extraño y tratará de atacarlo, debe llevarse a cabo una serie de acciones para permitir al hígado nuevo sobrevivir y prosperar en el abdomen del receptor.

Primero, deben realizarse pruebas para evaluar las células del donante y del receptor y el grupo sanguíneo, de modo que se encuentren “medias naranjas”. Segundo, el receptor de un trasplante de hígado recibirá medicamentos muy potentes para suprimir su sistema inmune y prevenir el rechazo del nuevo órgano. Sin embargo, esta inmunosupresión es un arma de doble filo. Aunque esta medicación puede ser muy efectiva a la hora de reducir el rechazo del nuevo hígado, también pueden dejar al

cuerpo indefenso ante “invasores extraños” reales como los virus, las bacterias y los hongos. Es muy común que se produzcan infecciones graves en los primeros días y meses desde el trasplante de un órgano grande como el hígado.



BUENAS NOTICIAS: El trasplante de hígado es una solución muy efectiva y duradera frente a enfermedades hepáticas en fase terminal.

Un trasplante de hígado exitoso puede proporcionar décadas de una vida sana. Para una persona con alfa-1 que reciba un trasplante de hígado, está además el valor añadido de que el nuevo hígado puede sintetizar cantidades normales de AAT normal. Es decir, ¡el trasplante de hígado cura la alfa-1! Es importante ser conscientes de que, aunque el hígado nuevo tiene dos genes AAT normales y fabrica cantidades normales de AAT, el resto de células del cuerpo sigue teniendo los genes AAT anómalos. Por tanto, un niño que reciba un trasplante de hígado por una hepatopatía grave por alfa-1 y crezca como un adulto sano, tiene que ser consciente de que puede transmitir sus genes AAT anómalos a sus hijos a través del esperma o los óvulos, que tienen los mismos genes que él tenía.

Así pues, si el trasplante de hígado es tan bueno, ¿por qué no someter a un trasplante a todos los afectados de alfa-1? Por varias razones. Primero y principalmente porque no hay suficientes hígados de donantes como para tratar a las personas que están ahora mismo esperando uno para salvar sus vidas. Segundo, a pesar de que el trasplante de hígado tiene bastante éxito, sigue siendo una intervención quirúrgica agresiva que presenta complicaciones y que tiene una tasa de mortalidad significativa.

ESPERAR UN TRASPLANTE DE HÍGADO. Como hemos mencionado, necesitar un trasplante de hígado y conseguir uno son cosas diferentes. Si un afectado de alfa-1 padece una hepatopatía tan grave que necesita un trasplante, el primer paso es someterse a una evaluación en un centro hospitalario.



LECCIÓN CLAVE: Basándose en sus pruebas de bilirrubina, PT y creatinina, a un adulto se le asigna un número que representará la gravedad de su enfermedad hepática. Este resultado se conoce como escala MELD en adultos o PELD en niños menores de 12 años. MELD = Modelo para la Enfermedad hepática terminal; PELD = Enfermedad hepática terminal pediátrica.

Las pruebas que se utilizan para establecer la escala MELD son las de bilirrubina, de PT y de creatinina (véanse detalles en páginas 7 y 8). Basándose en dichas pruebas, al receptor potencial del trasplante se le asignará un resultado entre 6 y 40 (6, menos grave, 40, gravemente enfermo). El cálculo de PELD es un poco más complejo ya que tiene en cuenta factores infantiles de la enfermedad hepática.

Cuando se dispone de un hígado, el paciente con el MELD o PELD más alto que tenga una buena compatibilidad tisular será el que reciba el trasplante. Existen excepciones que hacen que algún paciente ascienda en la lista. Este tipo de excepciones se deben a un fallo hepático agudo y de desarrollo rápido por el que el paciente no vivirá más allá de unas horas.

Aunque su resultado sea alto, hay varios factores que impedirían el trasplante de hígado, aunque su estado sea grave. Usted no podrá recibir un trasplante en los siguientes casos:

- Cáncer en otra parte del cuerpo
- Una enfermedad cardíaca, pulmonar o nerviosa grave
- Consumo activo de alcohol o drogas ilegales
- Una infección activa y grave
- Incapacidad de seguir las instrucciones del médico

Dado que algunos pacientes de hepatopatías por alfa-1 también presentan enfermedades pulmonares, esto puede suponer un impedimento a la hora de recibir un trasplante.

CÁNCER HEPÁTICO

Hay que incluir una breve mención al cáncer hepático. Existe un mayor riesgo de cáncer primario del hígado (carcinoma hepatocelular). Esta es una forma rara de cáncer hepático que es poco usual incluso en personas con alfa-1, sólo que en caso de alfa-1 es algo más frecuente que en la población general. La razón por la que se hacen pruebas (alfa fetoproteína y ultrasonidos abdominales) en busca de este tipo de cáncer es porque, si se identifica temprano, el tratamiento quirúrgico (cortar la parte de hígado con cáncer) puede ser curativo.

PREGUNTAS SIN RESPUESTA Y EL FUTURO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS POR ALFA-1

PREGUNTAS SIN RESPUESTA. Aunque sabemos que el hígado es el principal órgano implicado en la producción de proteína AAT y que son precisamente sus problemas a la hora de sintetizarla los que conducen en algunas personas a una deficiencia de AAT en sangre y a otros problemas hepáticos, realmente no sabemos por qué algunos niños y adultos desarrollan una enfermedad hepática por alfa-1 y otros no.

Aproximadamente el 2% de los niños nacidos con alfa-1 de tipo Z desarrollan un fallo hepático que obliga a un trasplante durante los dos primeros años de vida. La mayoría de los niños nacidos con dos genes Z presenta una función hepática anómala durante ese periodo pero los que no desarrollan una hepatopatía importante vuelven a tener resultados normales durante la infancia. Algunos investigadores han sugerido que, en el 2% que desarrollan una hepatopatía, debe haber un problema en el mecanismo mediante el que el hígado gestiona la acumulación de proteínas; quizás su trabajo logre desarrollar una terapia que prevenga esta evolución.

En adultos, la mayor parte de los afectados de alfa-1 no desarrollará una enfermedad hepática clínicamente significativa. Si se presenta una, normalmente es muy leve y crónica, estable durante años. No obstante, existen un cierto número de adultos que desarrollan repentinamente una hepatopatía y degeneran rápidamente, por lo que acaban necesitando un trasplante. Por lo que sabemos actualmente, no hay nada que distinga a la lesión hepática crónica y leve de la enfermedad repentina y aguda.

Los estudios han demostrado que la mayoría de los afectados de alfa-1 por encima de los 65 años presentan cicatrices en el hígado visibles al microscopio, aunque su función hepática continúe siendo normal. Esto parece indicar que todos o la mayor parte de afectados desarrollan algún tipo de lesión leve y continua en el hígado. Afortunadamente, el hígado es capaz de tolerar este tipo de lesiones y seguir realizando sus funciones normales (mencionadas al principio de esta guía). Por qué en algunas personas las lesiones pasan a ser tan graves que el hígado ya no las tolera y en otras no es la pregunta sin respuesta más importante actualmente. Se cree que determinados factores medioambientales y genéticos pueden desempeñar un papel en este proceso.



EL FUTURO. Aunque está claro que queda mucho por aprender, se está trabajando en utilizar lo que sabemos para desarrollar nuevas terapias contra alfa-1. Como sabemos que la deficiencia sanguínea que conduce a la enfermedad pulmonar y los propios problemas hepáticos son causados por la acumulación de proteína anómala en los hepatocitos, los científicos están tratando de desarrollar medicamentos que liberen a la sangre la proteína AAT atrapada dentro de las células hepáticas. Esto tendría dos ventajas: aliviaría el daño en el hígado y liberaría en sangre la proteína para que pueda bañar los tejidos del organismo, especialmente los pulmones. Un medicamento de este tipo podría ser una cura de esta afección genética.

Además de las terapias para tratar o prevenir las enfermedades por alfa-1, se están trabajando también en el desarrollo de pruebas diagnósticas que puedan detectar, con mayor precisión que los métodos actuales, los daños hepáticos leves o tempranos.

AlphaNet quiere agradecer al Dr. Jeff Teckman su ayuda en la elaboración de la presente publicación.



Este folleto ha sido creado por AlphaNet como parte de su programa de Control y Prevención de la enfermedad alfa-1 (ADMAP, por sus siglas en inglés).

AlphaNet es una organización sin ánimo de lucro que ofrece servicios de control de la enfermedad alfa-1 y apoyo a los pacientes a través de un grupo de profesionales médicos y Coordinadores de los Servicios para Pacientes de AlphaNet, que han recibido una formación especial a tal efecto.